

**Über die Beziehung
zwischen Serum- und Liquorproteinen
insbesondere Gammaglobulinen
bei Dys- und Paraproteinämien**

MANFRED KRÄTZSCHMAR

1967

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. G. Bodechtel

Über die Beziehung zwischen Serum- und Liquorproteinen
insbesondere Gammaglobulinen bei Dys- und Paraproteinämien



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Krätzschmar

München
1967

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Leitender Professor Dr. G. Bodechtel

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Dr.med. F. Mittelbach

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. Dr.phil.
G. Bodechtel

Dekan: Prof. Dr.med. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1967

I n h a l t

	Seite
A Einführung	3
Allgemeine Problemstellung	
B Literaturübersicht	4 - 10
1. Das normale Liquoreiweiß-Pherogramm	4 - 5
2. Der pathologisch veränderte Liquor	6 - 7
3. Die Herkunft der Liquorproteine	7 - 10
C Methodik und Material	10 - 21
1. Liquoreinengung und Elektrophorese	10 - 11
2. Die methodisch bedingte Fehlerbreite bei elektrophoretischen Bestimmungen von Eiweißanteilen an Proteingemischen	11 - 12
3. Die untersuchten Patienten	13 - 15
4. Übersicht über die statistischen Untersuchungen	16
(Tabelle mit den Untersuchungsbefunden)	16 - 21
D Ergebnisse	22 - 36
1. Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer Abhängigkeit zwischen elektrophoretisch bestimmbar Mengen Serum- und Liquorgammaglobulin anhand von 156 Einzelbefunden	22 - 26
2. Aufstellen der Regressionsgleichung	26
3. Beurteilung des Regressionskoeffizienten der Grundgesamtheit β	26 - 27
4. Aufstellen einer zweiten Regressionsgleichung ohne Verwertung der Befunde bei Plasmozytom	27 - 30
5. Angabe der Korrelationskoeffizienten und der Vertrauensgrenzen für die ermittelten Regressionen	31 - 33
6. Berechnung der Regressionen für einzelne Befundgruppen und Vergleich der Korrelationskoeffizienten	33 - 36

	Seite
E Diskussion	36 - 59
1. Besprechung der Untersuchungsmethoden	36 - 39
2. Beurteilung der Ergebnisse unserer Untersuchungen; Diskussion der Befunde bei Plasmozytom	39 - 41
3. Die Angaben anderer Autoren zum Verhältnis Serumgammaglobulin zu Liquorgammaglobulin bei Dys- und Paraproteinämien	41 - 45
4. Der erhöhte Aussagewert der Liquorelektrophorese bei klinischen Untersuchungen durch Kenntnis der Beziehung zwischen Serum- und Liquorgammaglobulin	45 - 47
5. Das Zustandekommen des bestimmten Verhältnisses von Liquor- und Serumgammaglobulin	47 - 50
6. Das Verhältnis Serumgammaglobulin zu Liquorgammaglobulin bei extrem vermindertem bzw. vermehrtem Gammaglobulin im Serumpherogramm	50 - 52
7. Hinweis auf die Notwendigkeit der Beurteilung der Liquorphoresenormalwerte im Zusammenhang mit den Serumphoresebefunden	52 - 54
8. Hinweise auf das Verhalten anderer Eiweißkörper an der Blut-Liquor-Schranke	54 - 56
9. Überblick über die Veränderungen der Liquoreiweißzusammensetzung im Verlauf der Zirkulation des Liquors	56 - 59
F Zusammenfassung	60 - 63
G Literaturverzeichnis	64 - 77

E i n f ü h r u n g

A Bei der elektrophoretischen Untersuchung der menschlichen Rückenmarksflüssigkeit findet man eine andere Zusammensetzung des Eiweißes, als man sie vom Serum her kennt. Inwieweit die einzelnen Proteinanteile in ihrer Menge verändert sind, bzw. welche im Serum nicht zu beobachtende Eiweißfraktionen auftreten, ist mehrfach beschrieben worden (z.B. 6, 16, 17, 18, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 62, 74, 91, 96). In neueren Untersuchungen befaßt man sich mit der Frage nach den Ursachen für das unterschiedliche Vorhandensein der einzelnen Proteinanteile in Serum und Liquor bei Gesunden und auch bei Kranken (z.B. 35, 62, 81). Beispielsweise wird die Möglichkeit einer isolierten Produktion von gewissen Proteinen in den Liquorräumen unter bestimmten pathologischen Bedingungen erörtert (35, 81). Andererseits unternimmt man es, die selektive Durchlässigkeit der sogenannten Blut-Liquor-Schranke für Eiweißkörper messend zu erfassen (27, 28, 29). Dysproteinämien sind das Material für derartige Betrachtungen. Paraproteinämien, bei denen die pathologische Globulinfraktion einen Großteil des Gesamteiweißes ausmacht, bilden geradezu Modellfälle, an denen man das Verhalten der vermehrten Proteine in verschiedenen Körperflüssigkeiten studieren kann (WEISE 97). 1956 bezeichnete FRICK (22) die Blut-Liquor-Schranke als ein "physiko-chemisches System mit Eigengesetzlichkeit". 1958 gab KAFKA (46) einen Überblick darüber, welche Untersuchungen angestellt werden müssen, um die zwischen Serum- und Liquoreiweiß bestehenden Beziehungen systematisch zu erfassen.

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Menge des Gammaglobulins in Serum- und Liquoreiweiß nachgegangen werden. Es wird eine mathematische Beziehung zwischen beiden Größen errechnet. Außerdem wird untersucht, ob die pathologisch erhöhten Gammaglobuline bei verschiedenen Krankheiten ein unterschiedliches Verhalten an der Blut-Liquor-Schranke zeigen.

L i t e r a t u r ü b e r s i c h t

B1 Zuerst einige Angaben zu den Eiweißverhältnissen im Liquor bei Gesunden. Nach ESSER (16, 17, 18) zeigt eine normale Elektrophoresekurve des Nervenwassers (siehe Abbildung 1) folgende Besonderheiten: Vor den Albuminen erkennt man eine, also im elektrischen Feld noch schneller als diese wandernde Fraktion, das Präalbumin. Von anderen Verfassern (62) wird es auch als Vorfraktion (V) bezeichnet. Dieses Protein findet man mit der gewöhnlichen Papierelektrophoresemethode nicht im Serum, jedoch mit speziellen Untersuchungsverfahren in geringer Menge (1, 32). Die Alphaglobuline entsprechen in ihrem Anteil etwa demjenigen im Serum. Die Betafraktion erreicht im Liquorpherogramm etwa die doppelte Höhe wie im Serumpherogramm. Zwischen Betaglobulin und Gammaglobulin findet sich vielfach noch eine andere Fraktion. Sie wird von MUMENTHALER und MÄRKI (62) "Tau", von anderen Untersuchern teilweise "Beta₂" benannt. Die Gammaglobuline zeigen nur ein Drittel ihres Anteiles im Vergleich mit der Serumphoresekurve. Die genannten Besonderheiten ergeben eine Kurve mit der für den Liquor typischen "Dachgiebelform" (WEISE 97).

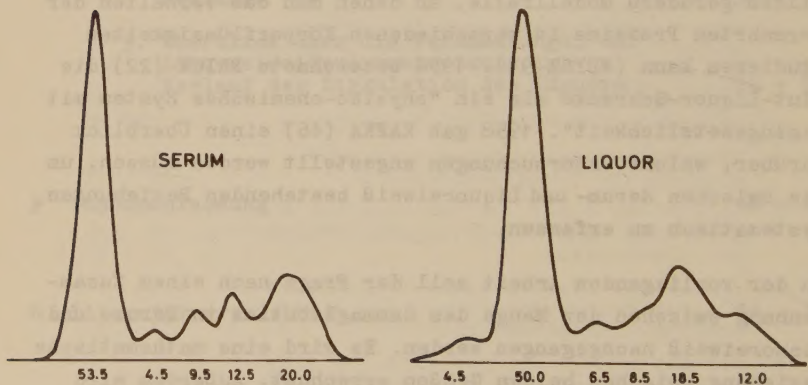


Abb. 1: Serum- und Liquorelektrophorese bei Gesunden

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen findet WALLENIUS (91) bei Gesunden keinen Unterschied zwischen Serum- und Liquor-pherogramm. Dieser Befund, der bisher völlig alleinstehend ist, wird von WEISE (96) als sicher fehlerhaft beurteilt.

Nach einem Hinweis von HABECK (36) muß man bei der Beurteilung von Liquorelektrophoresekurven auch beachten, daß die Eiweißzusammensetzung vom Ort der Entnahme abhängig ist. Beispielsweise macht die Vorfraktion 13-20 Relativprozent (nach STEGER 86, 87) aus, wenn man den Liquor direkt aus den Ventrikeln entnimmt. Das ist das Mehrfache gegenüber dem durch Lumbalpunktion gewonnenen Liquor (siehe Tabelle 1). Eine Erklärung für diese Erscheinung findet sich bei SCHMIDT und MATIAR (78). Da Liquor einem ständigen Abbau unterworfen ist, strömt ständig Liquor von cranial nach caudal, dabei wird seine Eiweißzusammensetzung derjenigen des Serums immer ähnlicher. Zweifellos finden Austauschvorgänge statt. Eine Bestätigung dieser Ansicht ist auch die Tatsache, daß sich die Liquoreiweißzusammensetzung bei in verschiedenen Portionen entnommenem Liquor unterscheidet. Solche fraktionierten Liquorentnahmen wurden von den genannten Autoren in größerem Umfang durchgeführt. Normalwerte für die Liquorelektrophorese, wie sie von verschiedenen Untersuchern für lumbal entnommenen Liquor angegeben werden, finden sich in der Tabelle 1. Umfangreichere Aufstellungen dieser Art finden sich bei NIETHARDT (63) und anderen Autoren (62, 83).

Tab. 1: Angaben verschiedener Autoren über Normalwerte bei der Liquorelektrophorese. Es sind die jeweiligen Eiweißanteile in Relativprozent und Standardabweichungen angegeben.

	ESSER 17, 18	HABECK 36	BAUER 5	BÜCHER 10	WEISE 97	SAYK 68
V.	1,2	4,2	4,3 $\pm$ 3,0	4,4 $\pm$ 1,6	2,88 $\pm$ 2,24	3,8 $\pm$ 0,5
Alb.	56,1	53,8	62,3 $\pm$ 13,2	49,7 $\pm$ 2,8	59,12 $\pm$ 6,06	52,4 $\pm$ 5,00
α_1	4,7	6,9	4,9 $\pm$ 0,2	15,4 $\pm$ 1,8	6,58 $\pm$ 2,72	5,4 $\pm$ 1,8
α_2	7,5	7,6	5,4 $\pm$ 2,5		7,16 $\pm$ 2,56	8,25 $\pm$ 1,95
β		13,9	8,6 $\pm$ 2,4	11,5 $\pm$ 1,8	13,99 $\pm$ 4,58	11,7 $\pm$ 2,7
γ	24,1	5,1	5,9 $\pm$ 2,9	8,0 $\pm$ 1,4	3,54 $\pm$ 2,16	6,3 $\pm$ 2,5
δ	6,4	8,5	9,5 $\pm$ 3,7	11,0 $\pm$ 1,4	6,73 $\pm$ 2,17	9,4 $\pm$ 2,9

B2 Bei Affektionen des Nervensystems findet man oft auffallende Veränderungen in der Eiweißzusammensetzung des Liquors (siehe Abbildung 2), die sich im Serum nicht demonstrieren lassen. ESSER (16) kommentiert diese Alterationen etwa folgendermaßen: Während bei pathologischen Zuständen des Organismus das Serumalbumin nur vermindert sein kann, kann das Liquoralbumin bei pathologischen Prozessen des Nervensystems relativ erniedrigt oder erhöht sein. Manchmal findet man die Vorfraktion vermehrt. Die Alphaglobuline zeigen kaum Veränderungen. Der Betaanteil alteriert in beiden Richtungen. Der Verfasser meint ihn bei Hirnabbauprozessen vermehrt zu finden. Gammaglobulinerhöhung ist Ausdruck für ein entzündliches Geschehen. Bei der Neurolues finden sich besondere Verhältnisse. Auch andere Erkrankungen zeigen typische Liquorpherogramme. Der Verfasser ordnet tabellarisch definierten Liquorkurven bestimmte Krankheitsbilder zu (16). OLDERSHAUSEN (64) beobachtet Veränderungen in der Elektrophoresekurve im Verlauf einer tuberkulösen Meningitis unter Behandlung mit verschiedenen Medikamenten. Eine umfangreiche Literatursammlung über die diagnostische Bedeutung der Liquorelektrophorese für die Neurologie findet sich bei NIETHARDT (63).

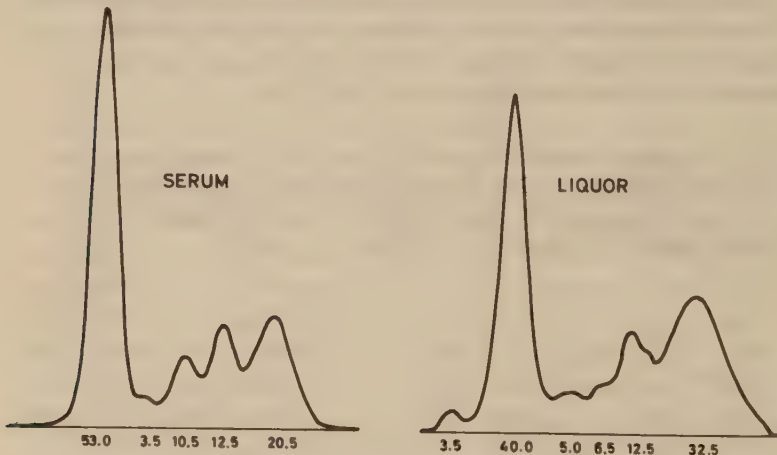


Abb. 2: Serum- und Liquorpherogramm eines Patienten mit Enzephalomyelitis disseminata.

Änderungen der Liquoreiweißzusammensetzung sind als Indikator für gewisse pathologische Prozesse im Bereich des ZNS anzusehen.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang der Hinweis einiger Autoren (58, 98), daß umgekehrt das Auftreten abnormer Proteine im Liquor verantwortlich sein könnte für Funktionsstörungen des Nervensystems.

B3 Um die Herkunft der Liquorproteine bei G e s u n d e n zu ermitteln, wurden verschiedene Untersuchungen angestellt. Mit Hilfe radioaktiv markierter Serumproteine konnte von FRICK und SCHEID-SEIDEL (27, 28) gezeigt werden, daß ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Serum- und Liquoralbumin besteht, das 3 Tage zu seiner Einstellung benötigt. Für die Gammaglobuline ließ sich eine Gleichgewichtseinstellung nach 100 Stunden demonstrieren. Gammaglobuline und Albumine stammen beim G e s u n d e n aus dem Serum. In einigen Fällen ließ sich für das Gammaglobulin die Übertrittsrate vom Serum in den Liquorraum bestimmen; sie beträgt im Durchschnitt 0,45 (0,27 - 0,73) mg% Gammaglobulin pro Stunde.

Es wurde auch untersucht, inwieweit die einzelnen Proteinanteile in Serum und Liquor gleichartig sind. Mit Hilfe der quantitativen immunochemischen Präzipitation nach HEIDELBERGER und KENDALL fand FRICK (26), daß die Serum- und Liquorproteine normalerweise identisch sind. Gleichartige Untersuchungen desselben Autors mit der Agar-Diffusionstechnik nach OUCHTERLONY führten zum selben Ergebnis, das auch von SCHEIFFAHRDT bestätigt wurde (74). Die Angaben GRABARs (30) weichen betreffs einer Unterfraktion der Gammaglobuline (Gamma_1) zwar etwas von den FRICKSchen Befunden (23, 24, 25) ab, letztlich zeigen jedoch alle Arbeiten dasselbe Resultat: Einige wenige Proteine lassen sich nur im Serum, ein Teil der Tau-Fraktion nur im Liquor nachweisen. Die übrigen Eiweißkomponenten sind in Serum und Liquor - jedoch zu verschiedenen Anteilen an der Gesamteiweißmenge -

enthalten. Aus Untersuchungen von FRICK (29) geht hervor, daß die mit Tau oder Beta₂ bezeichnete Liquorproteinfraktion mit der Serumweißfraktion Beta₂ nicht identisch ist. Es erscheint deshalb angebracht, die im Liquorpherogramm zwischen Beta- und Gammaglobulinen wandernde Fraktion nur Tau zu nennen (62).

Da pathologische Liquorelektrophoresekurven den Serumphoresen gleichen können, schloß man bei solchen Krankheitsprozessen auf eine Störung an der Blut-Liquor-Schranke: "unspezifische Serumähnlichkeit" (MUMENTHALER und MÄRKI 62). BAUER (6) bezeichnet ein solches Liquorpherogramm als Mischpherogramm, da man es auch erhält, wenn man dem Liquor künstlich Serum zusetzt. Das kann z.B. als Artefact durch Eröffnung eines größeren Gefäßes bei der Liquorpunktion geschehen. STEGER (86) weist darauf hin, daß man solche Pherogramme bei gestörter Liquorzirkulation erhält: "Stopliquor" (siehe Abbildung 3).

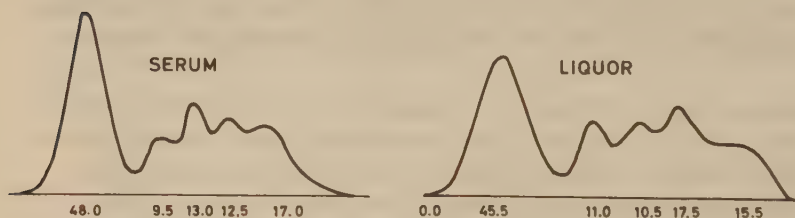


Abb. 3: Serum- und Liquorpherogramm eines Patienten mit "Liquorblock". Die Pherogramme sind einander ähnlich, im Liquorpherogramm ist keine Vorfraktion zu finden. Diese Konstellation ist charakteristisch für "Stopliquor".

Öfter jedoch findet man Abweichungen einzelner Fraktionen vom normalen Liquorpherogramm, insbesondere Gammaglobulin-erhöhungen, beispielsweise bei entzündlichen Prozessen am ZNS (siehe Abbildung 2, Seite 6). HABECK und SCHMIDT (35, 81) vermuten, daß sich ein Teil der Globuline unter pathologischen Bedingungen im Liquorraum bildet. SCHMIDT erwägt,

ob Gehirn und Meningen die Bildungsstätten dieser Eiweißkörper sein können. Er weist auf die "Dissociation albumino-cytologique" hin, denn Eiweißanstieg ohne Zellvermehrung deutet darauf hin, daß das Eiweiß einem die Liquorräume umgebenden Gewebe entstammt. Von FRICK und SCHEID-SEIDEL wurde in den schon erwähnten Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen (28) die Möglichkeit einer liquoreigenen Gammaglobulinproduktion bewiesen. Sie konnte in einer Reihe von Fällen mit entzündlicher Erkrankung des Nervensystems festgestellt werden. 90 % aller im Liquor befindlichen Gammaglobuline können in den Liquorräumen gebildet worden sein. Eine sonst nicht auftretende Gammakomponente im Liquor wurde von FRICK (23) in einigen Fällen von progressiver Paralyse und multipler Sklerose mit der Immunophorese nachgewiesen. 1962 wurden von SCHMIDT (82) neue Gesichtspunkte beigebracht, die auch für eine Betaglobulinbildung in den Liquorräumen sprechen. Anhand von Untersuchungen mit J¹³¹-markiertem Betaglobulin wurde von FRICK (29) schon 1960 dargelegt, daß die Betaglobuline des Liquors bei Kranken wie bei Gesunden zum Teil aus dem Serum stammen, zum Teil aber auch in den Liquorräumen selbst gebildet werden.

Eine andere Möglichkeit für das Zustandekommen einer Änderung der Liquorproteinzusammensetzung ist gegeben, wenn das Serumeiweiß in seinen Mengenverhältnissen alteriert ist bzw. wenn Paraproteine im Serum vorliegen. Eine solche Manifestation von Serumproteinalterationen im Liquor ist von verschiedenen Untersuchern festgestellt und beschrieben worden, z.B. von ESSER (19), KABAT (43, 44, 45), MOESCHLIN (60), MUMENTHALER und MÄRKI (61, 62), SCHMIDT (79, 80), WEISE (94, 95, 96, 97). Die Bedingungen, unter denen eine solche Permeation von Eiweißkörpern stattfindet, sind noch nicht genügend geklärt. Die nachfolgenden Untersuchungen sollen ein Beitrag sein zur Erfassung der zwischen Serum- und Liquoreiweiß bestehenden Beziehungen.

Es soll gezeigt werden, welchen Einfluß Dys- bzw. Paraproteinämien auf die Liquoreiweißzusammensetzung haben.

Methodik und Material

- C1 Sera und Liquores wurden mit Hilfe der Papierelektrophorese, wie sie von GRASSMANN und HANNIG (33) entwickelt wurde, untersucht. Der Liquor wurde in allen Fällen durch Lumbalpunktion gewonnen. Da normaler Liquor, grob überschlagen, nur den zweihundertsten Teil an Eiweiß wie Serum enthält, muß man vor der Elektrophorese eine Einengung vornehmen. Diese erfolgte nach MIES (59) durch Filtrieren im Unterdruck mit dem Gerät der Membranfiltergesellschaft Göttingen. Es besteht im wesentlichen aus 2 Teilen: Eine Kollodiumhülle nimmt den Liquor auf und dient gleichzeitig als Filter. In einem größeren evakuierbaren Glasgefäß wird diese Hülle so befestigt, daß ihr Inneres unter atmosphärischem Druck steht. Wird nun mit der Wasserstrahlpumpe in dem die Hülle umgebenden Raum ein Unterdruck erzeugt, so werden die Liquorflüssigkeit und die in ihr gelösten kristalloiden Substanzen langsam durch die Filterhülle gepreßt. Das führt zu einer Konzentrationszunahme des Eiweißes im noch zurückgebliebenen Liquor. Auf welches Volumen man einengen soll, um immer einen konstanten Proteingehalt zu bekommen, hängt von der Ausgangsmenge und ihrem Eiweißgehalt ab. SCHMIDT (79) gab hierzu folgende Tabelle an (siehe Tabelle 2, Seite 11). Diese wurde bei den durchgeführten Untersuchungen in Annäherung befolgt. Es ergibt sich, daß man für eine Liquorelektrophorese nach diesem Verfahren ca. 2 bis 3 ml Nervengewebe benötigt, von eiweißreichem Liquor entsprechend weniger.

Tab. 2: Einzuengende Liquormenge
bei gegebenem Eiweißgehalt
(nach R.M. SCHMIDT 79, 1959)

mg% Gesamteiweiß			ml Liquor
0	bis	30	5
30	bis	60	2,5
60	bis	90	1,66
90	bis	120	1,25
120	bis	150	1
150	bis	180	0,83
180	bis	210	0,71
210	bis	240	0,62
240	bis	270	0,55
270	bis	300	0,5

Als Trägermaterial für die Phoresen wurde ausschließlich die Papiersorte "Whatman Nr. 1" verwendet. Aufgetragen wurden stets ca. 0,008 ml des eingeeengten Liquors bzw. des Serums. Die Laufzeit der Phoresen betrug 14 Stunden bei Zimmertemperatur. Um ein "Verlaufen" der aus der Elektrophoresekammer entnommenen Streifen zu vermeiden, erfolgte die Trocknung immer sofort anschließend im Trockenschrank. Gefärbt wurde mit Amidoschwarz 10 B: 50 g des Farbstoffes in einem Liter Eisessig und neun Litern Methanol gelöst. Entfärbt wurde je 10 Minuten in sieben Bädern. Die Entfärbelösung bestand aus einem Teil Eisessig, vier Teilen Aqua dest. und fünf Teilen Methanol. Zur Messung der Extinktion wurde ein Gerät der Firma Zeiss verwendet. Eine kritische Betrachtung zum Verfahren der Papierelektrophorese liegt von PEZOLD vor (65).

G2 Die Normalwerte, wie man sie mit der oben angegebenen Methode für die Serum- und Liquoreiweißzusammensetzung erhält, sind aus der Tabelle 3 ersichtlich. Die Ermittlung der Normalbefunde erfolgte durch die elektrophoretische Untersuchung des Serums bzw. des Liquors von je hundert gesunden Personen. Es sind die doppelten Standardabwei-

chungen angegeben, so daß sich 95 % der Fälle der Grundgesamtheit im angegebenen Normbereich befinden.

Tab. 3: Elektrophoresenormalwerte, nach der im Text beschriebenen Methode ermittelt

	Serum	Liquor
Vorfraktion	-	4,5 $\pm$ 3,1
Albumine	54,6 $\pm$ 3,9	56,1 $\pm$ 8,7
Alpha 1	5,6 $\pm$ 1,4	7,1 $\pm$ 2,6
Alpha 2	9,4 $\pm$ 1,9	18,0 $\pm$ 2,6
Beta	12,4 $\pm$ 2,1	18,1 $\pm$ 5,1
Gamma	18,0 $\pm$ 2,8	9,2 $\pm$ 2,7

Der methodisch bedingte Fehler bei elektrophoretischen Verfahren wird von GRASSMANN und HANNIG (34) für die Gammaglobuline mit $\pm 1,2$ % (absoluter Fehler) angegeben. Von WALLNER (92) liegt eine Untersuchung über die physiologische Schwankungsbreite der einzelnen Fraktionen im Serum vor. Die physiologische Schwankungsbreite ist bei der Beurteilung von Elektrophoresebefunden zu berücksichtigen.

Bei der Ermittlung der Normalwerte für die Liquorelektrophorese wurde darauf geachtet, daß die Serumelektrophoresen normal waren. Von verschiedenen Untersuchern (z.B. MUMENTHALER und MÄRKI 61, 62; WEISE 94, 96, 97) wird darauf hingewiesen, daß man bei Festlegung der Normalwerte für die Liquorelektrophorese darauf zu achten hat, daß eine pathologisch veränderte Zusammensetzung der Serumeiweißkörper die Liquoreiweißzusammensetzung beeinflusst. In welchem Maße eine solche Beeinflussung stattfinden kann, wird bei der Besprechung unserer Untersuchungsergebnisse ebenfalls erörtert werden.

Sämtliche von uns erhobenen Befunde wurden auf 0,5 Relativprozent genau angegeben.

C3 Um eventuell bestehende Gesetzmäßigkeiten zwischen den Gammaglobulinmengen in Serum- und Liquoreiweiß aufzudecken, forderten wir von den zur Betrachtung herangezogenen Fällen:

1. Es durfte kein Verdacht auf eine liquoreigene Gammaglobulinbildung (FRICK 28) bestehen (siehe Abbildung 2, Seite 6).
2. Die Liquorzirkulation durfte nicht eingeschränkt sein (siehe dazu SCHMIDT und MATIAR 78; STEGER 86; beachte ebenfalls Abbildung 3, Seite 8 und Abbildung 15, Seite 49).

Zwei Beispiele für Plasmozytomfälle, die wir für unsere Betrachtungen nicht verwerten konnten, sind in den Abbildungen 4 und 5 (Seite 14) dargestellt. Abbildung 4 zeigt die Pherogramme eines Patienten mit Plasmozytom bei tumorförmiger Manifestation des Plasmozytoms im Bereich der hinteren Schädelgrube. Abbildung 5 zeigt die Pherogramme eines Patienten mit Plasmozytom. Infolge Störung der Liquorzirkulation durch Plasmozytomherde erhält man bei der Elektrophorese den typischen Befund "Stopliquor" (86).

Es wurden also nicht verwertet:

1. Befunde von Patienten mit neurologischen Ausfallserscheinungen,
2. Befunde von Patienten, bei denen sich aus dem Liquorstatus (Zellzahl, Gesamteiweiß) Hinweise auf pathologische Prozesse am ZNS ergaben,
3. Befunde von Patienten, bei denen anderweitig der Verdacht auf neoplastische oder entzündliche Prozesse im Bereich des die Liquorräume umgebenden Gewebes bestand.

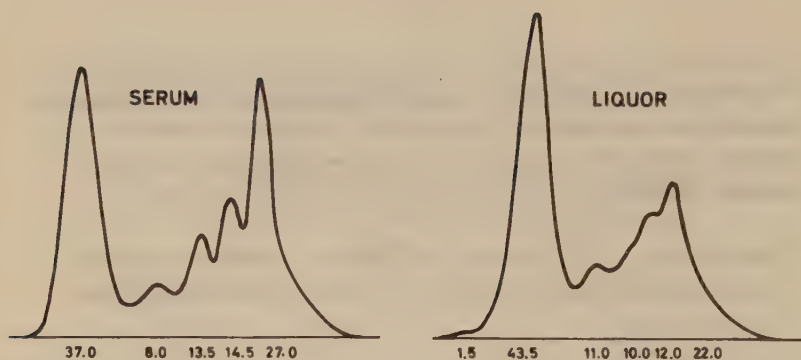


Abb. 4: Serum- und Liquorpherogramm eines Patienten mit Plasmozytom bei tumorförmiger Manifestation des Plasmozytoms im Bereich der hinteren Schädelgrube (Liquorzellzahl: 330/3 Zellen). Dieser Fall wurde für unsere Betrachtungen nicht herangezogen.

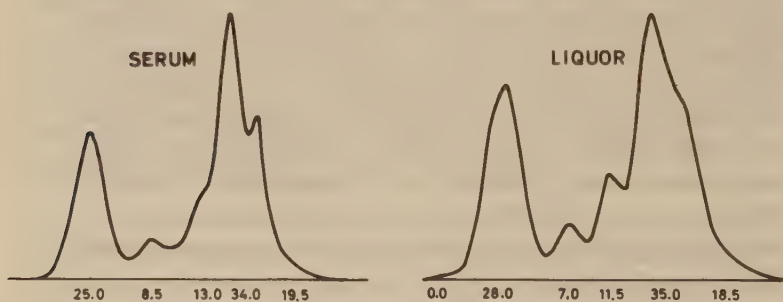


Abb. 5: Serum- und Liquorpherogramm eines Patienten mit Plasmozytom. Es bestand eine Liquorzirkulationsstörung. Diesen Fall konnten wir für unsere Betrachtungen nicht verwerten.

Durch (teilweise wiederholte) elektrophoretische Untersuchungen des Serums und des Liquors von 154 wie angegeben ausgewählten Patienten wurden 156 Einzelbefunde erhoben. Diese Befunde sind in der Tabelle 4 am Schluß dieses Kapitels, Seite 16-21, niedergelegt. Aus der Tabelle ist die klinische Diagnose der einzelnen Patienten ersichtlich;

an Elektrophoresebefunden sind angegeben: prozentuale Gammaglobulinanteile am Eiweiß des Serums und des Liquors. Jeder Befund ist nummeriert. Befunde mit gleich hohen Serumgammaglobulinanteilen wurden jeweils zu einer Gruppe zusammengefaßt. Auf diese Weise ergaben sich 36 solcher "Serumwertgruppen". Diese Einordnung in Serumwertgruppen ist für die nachfolgenden statistischen Untersuchungen, z.B. zum Anlegen der Streuungserlegungen, notwendig. Die Serumwertgruppen I bis XI enthalten die Befunde, bei denen der Serumgammaglobulingehalt der Norm entspricht. Die Serumgammaglobulinbefunde von der fünfzehnten Serumwertgruppe ab können als pathologisch erhöht angesehen werden.

Außer dieser Einteilung sämtlicher Befunde in "Serumwertgruppen" kann man die Patienten nach ihrer Diagnose in vier Gruppen zusammenstellen:

1. Eine Gruppe von 84 Patienten, die man mit gewissen Einschränkungen als gesund bezeichnen kann (siehe Abbildung 1, Seite 4). Diese Patienten sind dem Kollektiv entnommen, aus dem die Normalwerte für die Liquorelektrophorese berechnet werden. Über die Bedingungen, die an die Gesundheit dieser Patienten gestellt wurden, wird im Kapitel "Diskussion" näher eingegangen. Die Befunde dieser Patienten sind in der Tabelle 4 mit "N" (Normalpersonen) gekennzeichnet.
2. 23 Patienten mit Dysproteinämie infolge Leberaffektion, Pherogrammbeispiele: Abbildungen 10 und 11, Seite 37.
3. 40 Patienten mit Dysproteinämie anderer Genese (42 Untersuchungsbefunde).
4. 7 Patienten mit Gammaplasmozytom (siehe dazu die Abbildungen 12, 13 auf Seite 42 und 43).

Aus der Tabelle 4 erkennt man, daß bei einigen "Normalpersonen" die Gammaglobuline im Serum erhöht sind; diese Befunde stellen gewissermaßen Varianten der Norm dar. Dagegen zeigt ein Befund bei Plasmozytom (Befund Nr. 5) Gammaglobulinwerte, die sogar u n t e r dem Durchschnitt bei Gesunden liegen.

C4 Anhand der 156 erhobenen Befunde (siehe Tabelle 4) sollte ein eventuell bestehender Zusammenhang zwischen den Mengen Gammaglobulin in Serum- und Liquoreiweiß geprüft werden. Unter der Voraussetzung, daß alle Befunde normal verteilt sind, wurde folgende statistische Berechnung vorgenommen: Zuerst wurde durch die Streuungszzerlegung geprüft, ob überhaupt eine quantitative Beziehung zwischen dem Gammaglobulinanteil am Serum- und dem am Liquoreiweiß besteht. Dann wurde nach der mathematischen Funktion gesucht, die einen solchen Zusammenhang zwischen den Serum- und Liquorgammaglobulinen ausdrückt. Die gleiche Rechnung wurde anschließend noch einmal durchgeführt, jedoch unter Weglassen der Befunde bei Plasmozytom. Dann wurden die beiden so gefundenen Regressionen miteinander verglichen. Anschließend wurden Berechnungen durchgeführt, die zeigen sollten, ob das Verhalten der Gammaglobuline bei verschiedenen Krankheitsgruppen an der Blut-Liquor-Schranke voneinander verschieden ist.

Tab. 4: Diagnose und Elektrophoresebefunde der untersuchten Patienten. Es sind Serum- und Liquorgammaglobulinwerte angegeben. Patienten mit gleich hohem Gammaglobulinanteil am Serumeiweiß sind jeweils in einer Gruppe zusammengefaßt.

Nr.	Diagnose	% Ggl. Liquor
1	15,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. I	
	N	11,0
2	16,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. II	
	N	9,5
3	16,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. III	
	N	11,0
	N	9,5
5	Gammaplasmozytom	5,5
6	N	11,5

Tab. 4: (Fortsetzung von Seite 16)

Nr.	Diagnose	% Ggl. Liquor
	17,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. IV	
7	N	9,5
8	N	7,0
9	N	10,5
10	N	12,0
11	N	9,5
12	N	9,0
	17,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. V	
13	N	9,5
14	N	6,0
15	N	10,5
16	N	6,5
	18,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. VI	
17	N	11,0
18	N	9,0
19	N	9,5
20	N	8,5
	18,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. VII	
21	N	10,5
22	N	9,0
23	N	8,5
24	N	10,0
25	N	5,5
26	N	8,0
27	N	6,5
28	N	9,5
29	N	11,5
	19,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. VIII	
30	N	10,0
31	N	9,5
32	N	8,5
33	N	8,5
	19,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. IX	
34	N	10,5
35	N	7,5
36	N	8,0
37	N	10,5
38	N	11,5
39	N	9,0
40	N	10,5

(Fortsetzung Seite 18)

Tab. 4: (Fortsetzung von Seite 17)

Nr.	Diagnose	% Ggl. Liquor
	19,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. IX	
41	N	7,5
42	N	9,5
43	N	10,0
44	N	7,5
45	N	7,0
	20,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. X	
46	N	10,0
47	N	9,5
48	N	9,0
49	N	10,5
50	N	9,5
	20,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XI	
51	N	9,5
52	N	11,5
53	N	9,5
54	N	9,5
55	N	11,5
56	N	10,5
57	N	9,5
58	N	9,0
59	N	10,5
	21,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XII	
60	N	9,5
61	N	9,0
62	N	10,5
63	N	10,5
64	N	7,5
65	N	10,5
	21,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XIII	
66	N	9,5
67	N	8,5
68	N	9,5
69	N	8,5
70	N	11,5
71	N	9,5
72	N	10,0

Tab. 4: (Fortsetzung von Seite 18)

Nr.	Diagnose	% Ggl. Liquor
	22,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XIV	
73	N	11,0
74	N	6,5
75	N	10,0
76	N	9,0
77	N	10,0
78	N	9,5
	22,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XV	
79	N	6,5
80	N	11,0
81	N	7,5
82	N	13,5
83	N	8,0
84	Okulomotorius- und Facialisparesie	7,5
	23,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XVI	
85	Ischialgie	15,0
86	Chronische Sinusitis	13,0
87	Leberschaden (Histologie: Diffuse Verfettung)	10,5
88	Leberschaden (Hist.: Periportale Fibrose)	11,0
89	Verdacht auf Leberparenchymschaden	15,0
90	Vermutete Leberschädigung	7,5
91	Grippaler Infekt	10,5
92	Unklare Ursache der Gammaglobulinvermehrung	8,5
93	Cystitis; Atherosklerose	11,0
94	Trigeminusneuralgie	8,5
	23,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XVII	
95	Geringe Myopathie	9,5
96	Zustand nach Lungentuberkulose	12,0
97	Morbus Boeck	10,0
98	Pyelitis; Pankreasreizzustand	11,5
99	Geringer Leberschaden	10,5
100	Leberschaden: epileptischer Dämmerzustand	11,5
101	Unklare Ursache der Gammaglobulinvermehrung.; N	7,5
102	Chronische Tonsillitis	9,5
	24,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XVIII	
103	Leberschädigung (Histologie: Verfettung)	10,5
104	Chololithiasis; Tabes dorsalis	7,5
105	Unklare Ursache der Gammaglobulinvermehrung	9,5
106	Rezidivierende Thrombophlebitis	12,0
107	Spondylarthrosis deformans	9,5
108	Chronischer Harnwegsinfekt	12,0
109	Leberparenchymschaden: Harnwegsinfektion	12,5
110	Chronische Hepatitis	8,5

Tab. 4: (Fortsetzung von Seite 19)

Nr.	Diagnose	% Ggl. Liquor
	24,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XVIII	
111	Leberschaden, vermutlich posthepatitisch	10,5
112	Polyneuropathie	11,5
113	Bronchialcarcinom mit Lebermetastasen	10,0
114	Kontrolle nach Tumoroperation	12,0
	24,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XIX	
115	Harnwegsinfekt; Mitralinsuffizienz, cerebrale Embolie	8,0
116	Unklare Ursache der Gammaglobulinvermehrung	12,0
117	Virusinfekt, Zustand nach Virusmeningitis	11,0
118	Chronische Emphysebronchitis	9,0
119	Vermuteter Leberschaden; cerebrales Anfalls-leiden	12,0
	25,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XX	
120	Zustand nach Operation eines Speicheldrüsen-tumors	8,0
121	Hyperthyreose	9,0
	25,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXI	
122	Alte kavernöse Lungentuberkulose, Cor pulmonale Nephrotisches Syndrom	7,5
123	Leberzirrhose, chronische Cholangitis	12,5
	26,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXII	
124	Chronische Hepatitis; operiertes Cervix-Ca.	12,0
125	Aortenvitium, Endocarditis	12,0
126	Einseitiger Exopthalmus	10,5
127	Alkoholische Leberzirrhose	11,5
128	Leberzirrhose	11,0
129	Gamma-1-a-Plasmozytom	16,0
130	Chronische Pyelonephritis; Polyneuritis	8,5
131	Vorhofseptumdefekt	10,0
	26,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXIII	
132	Chronische Emphysebronchitis	11,5
133	Unklare Ursache der Gammaglobulinvermehrung; N	9,5
	27,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXIV	
134	Leberzirrhose	13,5
135	Chronische Hepatitis; alte Hernie des Nucleus pulposus	14,5
136	Leberschaden (Histologie: Verfettung)	11,0
137	Leberzirrhose	13,0

(Fortsetzung Seite 21)

Tab. 4: (Fortsetzung von Seite 20)

Nr.	Diagnose	% Ggl. Liquor
138	27,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXV	
139	Chronisch rezidivierende Cholangitis	16,0
	Unklare Ursache der Gammaglobulinvermehrung	11,5
	28,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXVI	
140	Chronische Pyelonephritis; Polyneuritis	12,5
141	Malignom	12,5
	28,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXVII	
142	Endokriner Exophthalmus	12,5
143	Leberzirrhose	12,0
	29,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXVIII	
144	Bronchitis; Glioblastoma multiforme	12,5
145	Bronchitis; Glioblastoma multiforme	12,0
	30,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXIX	
146	Gammaplasmozytom extramedullär an der HWS	16,5
	32,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXX	
147	Gammaplasmozytom	17,0
	33,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXXI	
148	Gammaplasmozytom	19,5
149	Chronischer Infekt; Hodgkin-Sarkom	12,5
150	Agranulozytose, nach Abusus von Analgetica	18,0
	34,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXXII	
151	Dekompensierte Leberzirrhose	17,0
152	Leberzirrhose (Histologie: Verfettung)	17,5
	35,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXXIII	
153	Leberzirrhose	22,0
	36,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXXIV	
154	Schwere Allgemeininfektion	17,0
	48,5 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXXV	
155	Gammaplasmozytom	37,0
	52,0 % Gammaglobulin im Serumeiweiß; Gr. XXXVI	
156	Gammaplasmozytom	31,0

E r g e b n i s s e

D 1 Die Serum- und Liquorgammaglobulinbefunde, wie man sie aus Tabelle 4 entnehmen kann, wurden derart in ein Achsenkreuz eingetragen (Abbildung 6, Seite 23), daß dem Serumgammaglobulin- der Abszissenwert, dem Liquorgammaglobulin- der Ordinatenwert entspricht. Bei der bloßen Betrachtung des Koordinatensystems scheint es, als ob mit steigenden x -Werten auch die y -Werte anwachsen. Ob man wirklich bestimmten Serumgammaglobulinwerten gewisse Liquorgammaglobulinwerte zuordnen kann, soll zuerst untersucht werden. Dazu bedienen wir uns der Methode der Streuungszerlegung. Das Prinzip dieses Verfahrens besteht darin, daß man vergleicht, wie groß die Streuung in diesem Falle der Liquorgammaglobulinwerte um einen gemeinsamen Mittelwert ist und wie groß die Streuung der Liquorbefunde um einzelne Mittelwerte ist, die jeweils einem bestimmten Serumgammaglobulinwert entsprechen. Findet man, daß die Streuung einzelner Liquorgammaglobulinwerte um die verschiedenen Mittelwerte, nämlich um die Mittelwerte, die für die einzelnen Serumwertgruppen berechnet wurden, genauso groß ist wie die Streuung um einen gemeinsamen Mittelpunkt, so läßt sich von vornherein sagen, daß keine Abhängigkeit zwischen den Serum- und Liquorwerten nachzuweisen ist. Die Ausgangswerte für die Streuungszerlegung sind in der Tabelle 5 (Seite 23) niedergelegt.

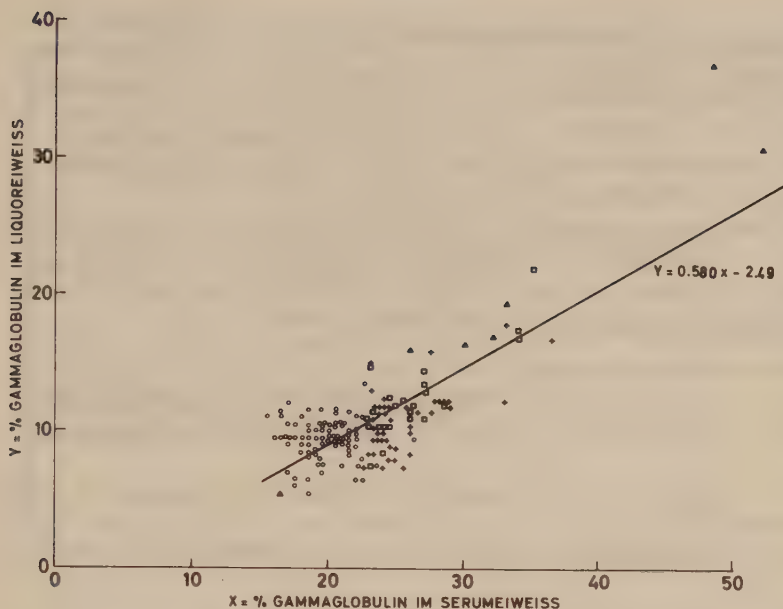


Abb. 6: Serum- und Liquorphoresebefunde von 156 Untersuchungen an 154 Patienten. Zeichenerklärung: Befunde bei Gesunden o, bei Dysproteinämien infolge Leberaffektion □, bei anderen Dysproteinämien + und bei Plasmozytomen Δ. Dazu ist die aus den aufgezeichneten Befunden ermittelte Regression $Y = 0,580 x - 2,486$ angezeichnet.

Tab. 5: Aus den Untersuchungsbefunden gewonnene Werte, die für die Durchführung der Streuungserlegung und für die Berechnung des Regressionskoeffizienten verwendet wurden.

Symbol	Wert	Erklärung
N	156	Anzahl der untersuchten Fälle
M	36	Anzahl untersuchter Gruppen von Fällen mit gleichem Serumgammaglobulinwert = Anzahl der "Serumwertgruppen"
$Sx_1 = T_x$	3571,5	Summe aller Serumgammaglobulinwerte
$Sy_1 = T_y$	1682,5	Summe aller Liquorgammaglobulinwerte
$S(x_1 + y_1)$	5254,5	Kontrollwert, denn $S(x_1 + y_1) = Sx_1 + Sy_1$

Tab. 5: (Fortsetzung von Seite 23)

Symbol	Wert	Erklärung
$S(x_i \cdot y_i)$	40948,75	Summe aller Produkte aus Serum- und zugehörigem Liquorgammaglobulinwert
Sx_i^2	85936,75	Summe aller Quadrate der Serumgammaglobulinwerte
Sy_i^2	20335,75	Summe aller Quadrate der Liquorgammaglobulinwerte
$S(x_i + y_i)^2$	188170	Kontrollwert, denn $S(x_i + y_i)^2 = 2 S(x_i \cdot y_i) + Sx_i^2 + Sy_i^2$
Sy_j^2	19944,49	Summe der Mittelwerte der Quadrate der Summen der Liquorgammaglobulinwerte der einzelnen Serumwertgruppen: $\sum_{j=1}^M S (T_j^2 / N_j) = Sy_j^2$

Die Streuungszerlegung findet sich in der Tabelle 6.

Tab. 6: Streuungszerlegung aus sämtlichen 156 Befunden, zusammengestellt zur Beurteilung der Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Serum- und Liquorgammaglobulinwerten.

Streuung	Freiheitsgrad	Summe der Quadrate	Durchschnittsquadrate	Verhältnis der Durchschnittsquadrate
Zwischen den Serumwertgruppen	M-1 = 35	D = 1787,8	51,1	F = 15,7
Innerhalb der Serumwertgruppen	N-M = 120	$S_{yy}^j = 389,3$	3,2	
Insgesamt	N-1 = 155	$S_{yy} = 2177,1$		
$F = 15,7 > F_{0,001} = 2,396$				

Die Berechnung der einzelnen in der Streuungszerlegung erscheinenden Werte und die Beurteilung der Streuungszerlegung erfolgen anschließend. Die Herleitung der von uns verwendeten Formeln ist einschlägigen Werken über statistische Methoden (z.B. 52) zu entnehmen.

"S_{yy}" bedeutet die Summe der Quadrate der Abweichungen

insgesamt: $S_{yy} = \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2$. Die Berechnung von "S_{yy}"

erfolgte nach: $\sum_{i=1}^N y_i^2 - T_y^2/N = S_{yy} = 2177,1$
=====

"D" bedeutet die Summe der Quadrate der Abweichungen zwischen den "Serumwertgruppen":

$D = \sum_{j=1}^M S_{N_j} (\bar{y} - \bar{y}_j)^2$. Die Berechnung von "D"

erfolgte nach: $\sum_{j=1}^M (T_{y_j}^2/N_j) - T_y^2/N = D = 1787,8$
=====

"S_{yy}^j" bedeutet die Summe der Quadrate der Abweichungen

innerhalb der "Serumwertgruppen": $S_{yy}^j = \sum_{i=1}^{N_j} (y_{ji} - \bar{y}_j)^2$.

Die Berechnung von "S_{yy}^j" erfolgte nach:

$S_{yy} - D = S_{yy}^j = 389,3$
=====

Division der Summen der Quadrate durch Anzahl der entsprechenden Freiheitsgrade ergibt die Durchschnittsquadrate:

$D/(M - 1) = 51,1$

$S_{yy}^j/(N - M) = 3,2$

"F" = 15,7 ist der Quotient aus den Durchschnittsquadrate. Unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade stellt "F" ein Maß dar für die Wahrscheinlichkeit, daß die Unterschiede zwischen den Durchschnitten der Gammaglobulinwerte des Liquors bei einzelnen "Serumwertgruppen" nur als Folge zufälliger Streuungen zustande gekommen sein können. Aus wissenschaftlichen Tabellen (52) geht hervor, daß ein "F" größer als 2,396 durchschnittlich nur in einer von tausend gleichartigen Versuchsreihen zufällig zu erwarten ist.

"F" = 15,7 besagt also: Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit besteht ein Zusammenhang zwischen den Gammaglobulinmengen in Serum- und Liquoreiweiß.

- D2 Das Ergebnis der Streuungszerlegung fordert dazu auf, den Zusammenhang zwischen den Globulinen in beiden Körperflüssigkeiten durch eine mathematische Gleichung zu erfassen. Dazu führen wir die Berechnung des Regressionskoeffizienten b durch nach der Formel: $b = S_{xy}/S_{xx}$; $b = 0,580$, denn

$$S_{xy} = S(x_1 \cdot y_1) - \frac{Sx_1 \cdot Sy_1}{N} \quad \text{und} \quad S_{xx} = Sx_1^2 - \frac{Sx_1^2}{N}.$$

Durch Einsetzen von b in die Regressionsgleichung

$$Y = \bar{y} + b \cdot (x - \bar{x}) \quad \text{erhält man} \quad Y = 0,580x - 2,486.$$

Diese Beziehung drückt also unter Annahme einer linearen Abhängigkeit den durchschnittlichen Zusammenhang zwischen den Serumgammaglobulinwerten (x) und den Liquorgammaglobulinwerten (Y) aus. Die Regressionsgerade ist in das Koordinatensystem (Abbildung 6, Seite 23) eingezeichnet. Mit Hilfe der angegebenen Formel ist es möglich, für jeden Serumgammaglobulinwert mit einer gewissen Näherung den Gammaglobulinwert im Liquor zu bestimmen und umgekehrt.

- D3 Es soll demonstriert werden, daß der Regressionskoeffizient β der Grundgesamtheit von 0 verschieden ist. Dazu dient die Streuungszerlegung, wie sie in Tabelle 7 (Seite 27) durchgeführt ist. Diese Streuungszerlegung enthält die Summe der Abstandsquadrate "auf der Regression" und die Summe der Abstandsquadrate der Einzelwerte um die Regression. Die Berechnung der Summen der Quadrate erfolgte nach den Formeln

$$S \sum_j (Y - \bar{y})^2 = \frac{S_{xy}^2}{S_{xx}} \quad \text{bzw.} \quad S \sum_j (y_{j1} - Y_j)^2 = S_{yy} - \frac{S_{xy}^2}{S_{xx}}$$

$$= 1401,2 \qquad \qquad \qquad = 775,9$$

Tab. 7: Streuungszerlegung aus sämtlichen 156 Befunden zusammengestellt zur Beurteilung des Regressionskoeffizienten der Grundgesamtheit β .

Streuung	Freiheitsgrad	Summe der Quadrate	Durchschnittsquadrate	Verhältnis der Durchschnittsquadrate
Auf der Regression	1	1401,2	1401,2	F = 278,1
Einzelwerte um die Regression	N-2 = 154	775,9	5,0	
Insgesamt	N-1 = 155	2177,1		

$F = 272,3 > F_{0,001} = 11,377$

Die Division der Summen der Quadrate durch die angegebenen Freiheitsgrade ergibt die Durchschnittsquadrate. Aus diesen läßt sich F = 278,1 berechnen. (F = 278,1) (F_{0,001} = 11,377) bedeutet in diesem Zusammenhang: Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ist der Regressionskoeffizient der Grundgesamtheit $\beta \neq 0$.

D4 Bei der Betrachtung des Koordinatensystems Abbildung 6 (Seite 23) fällt auf, daß die Koordinatenpunkte bei Plasmozytomfällen relativ weit von der Regression entfernt liegen. Dieser Eindruck läßt sich verdeutlichen, wenn man die mittleren Abweichungen der einzelnen Krankheitsgruppen von der Regression bestimmt.

Dabei ergibt sich folgendes Bild:

mittlere Abweichung von der Regression bei Fällen von

Dysproteinämie infolge Leberschädigung	- 0,2 % Gammagl.
Dysproteinämie anderer Genese	- 1,2 % Gammagl.
Plasmozytom	+ 3,1 % Gammagl.

Wie vermutet, ist die mittlere Abweichung der Plasmozytomfälle besonders groß. Es erscheint uns denkbar, daß die Lage der Regressionsgeraden durch diese Fälle mit ihren relativ hohen Liquorgammaglobulinwerten stark beeinflußt ist. Verschiedene Gründe, auf die im Diskussionsteil näher eingegangen werden soll, legen es nahe, eine Regression ohne Verwertung der Befunde bei Plasmozytom zu berechnen. Die Tabelle 8 enthält die zu den folgenden Berechnungen verwendeten Werte. Diese sind aus 149 Untersuchungsbefunden gewonnen. Im Gegensatz zu den oben durchgeführten Berechnungen sind die Befunde Nr. 5, 129, 146, 147, 148, 155, 156 also **n i c h t** verwertet. Die Berechnungen erfolgen analog den oben durchgeführten.

Tab. 8: Aus 149 Untersuchungsbefunden gewonnene Werte, die für die Durchführung der Streuungszerlegung und für die Berechnung des Regressionskoeffizienten verwendet wurden, Befunde bei Plasmozytom ausgenommen.

Symbol	Wert	Erklärung
N'	149	Anzahl der untersuchten Fälle
M'	32	Anzahl untersuchter Gruppen von Fällen mit gleichem Serumgammaglobulinwert = Anzahl der "Serumwertgruppen"
$S'x_i = T'_x$	3333,5	Summe aller Serumgammaglobulinwerte
$S'y_i = T'_y$	1540,0	Summe aller Liquorgammaglobulinwerte
$S'(x_i \cdot y_i)$	35352,75	Summe aller Produkte aus Serum- und zugehörigem Liquorgammaglobulinwert
$S'x_i^2$	76919,25	Summe aller Quadrate der Serumgammaglobulinwerte.
$S'y_i^2$	16777,75	Summe aller Quadrate der Liquorgammaglobulinwerte
$S'y_j^2$	16442,56	Summe der Mittelwerte der Quadrate der Summen der Liquorgammaglobulinwerte der einzelnen Serumwertgruppen:
		$\sum_{j=1}^M (T_j'^2 / N_j') = S'y_j^2$

Die Streuungszerlegung Tabelle 9 ergibt: Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit besteht ein Zusammenhang zwischen den Gammaglobulinmengen in Serum- und Liquoreiweiß.

Tab. 9: Streuungszerlegung aus 149 Befunden (ohne Plasmozytome), zusammengestellt zur Beurteilung der Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Serum- und Liquorgammaglobulinwerten.

Streuung	Freiheitsgrad	Summe der Quadrate	Durchschnittsquadrate	Verhältnis der Durchschnittsquadrate
Zwischen den Serumwertgruppen	31	515,3	16,62	F = 5,8
Innerhalb der Serumwertgruppen	117	333,4	2,85	
Insgesamt	148	848,7		
F = 5,8 > F _{0,001} = 2,396				

Es folgt die Berechnung des Regressionskoeffizienten b' und die Bestimmung der Regressionsgeraden Y'.

$$b' = \frac{S'_{xy}}{S'_{xx}} = 0,379$$

Durch Einsetzen von b' in

$$Y' = \bar{y}' + b' \cdot (x - \bar{x}') \text{ erhält man } Y' = 0,379x + 1,854$$

Als Probe soll ermittelt werden, ob der Regressionskoeffizient der Grundgesamtheit B' ungleich 0 ist. Die Streuungszerlegung (Tabelle 10, Seite 30) ergibt: Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ist der Regressionskoeffizient der Grundgesamtheit B' ≠ 0. Die ermittelte Regressionsgerade Y' = 0,379x + 1,854 ist mit den dazugehörigen 149 Elektrophoresebefunden in der Abbildung 7, Seite 30, grafisch dargestellt.

Tab. 10: Streuungszerlegung aus 149 Befunden (ohne Plasmozytome), zusammengestellt zur Beurteilung des Regressionskoeffizienten der Grundgesamtheit β' .

Streuung	Freiheitsgrad	Summe der Quadrate	Durchschnittsquadrate	Verhältnis der Durchschnittsquadrate
Auf der Regression	1	336,4	336,4	F = 96,5
Einzelwerte um die Regression	147	512,3	3,5	
Insgesamt	148	848,7		
F = 96,5 > F _{0,001} = 11,377				

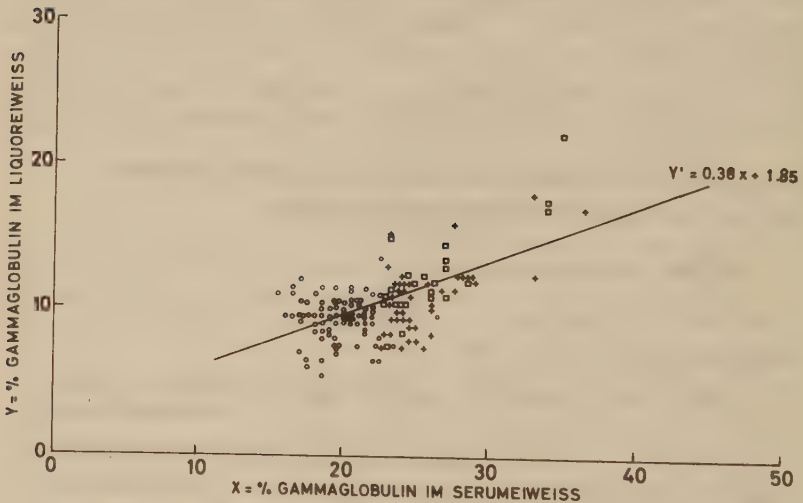


Abb. 7: Befunde von 149 Untersuchungen an 147 Patienten (Befunde bei Plasmozytom sind weggelassen worden). Zeichenerklärung: Befunde bei Gesunden o, bei Dysproteinämien infolge Leberaffektion $\square$ und bei anderen Dysproteinämien +. Dazu ist die aus den aufgezeichneten Befunden ermittelte Regression: $Y' = 0,379x + 1,854$ eingezeichnet.

- D5 Um die gefundenen Regressionen Y und Y' in ihren Eigenschaften und ihrer Beziehung zu den Einzelbefunden vergleichen zu können, sollen die

Korrelationskoeffizienten und die Vertrauensgrenzen berechnet werden.

Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für die stochastische Abhängigkeit zweier Variablen x und y. Er kann Werte zwischen +1 und -1 annehmen. Dabei bedeutet $r = 0$: Zwischen den Variablen besteht kein linearer Zusammenhang. Ein Korrelationskoeffizient von $r = -1$ oder $r = +1$ bedeutet, daß zwischen x und y eine funktionale Beziehung besteht.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten

erfolgt nach:
$$r = \sqrt{\frac{S_{xy}^2}{S_{xx} \cdot S_{yy}}}$$
. Man findet für die

Korrelation der 156 Befunde: $r = 0,802$; berechnet man den Korrelationskoeffizienten unter Ausschluß der Plasmozytom-befunde, so findet man: $r' = 0,630$.

Die Vertrauensgrenzen einer Regression geben den Bereich an, in dem man die Y-Werte für ein bestimmtes x erwarten kann, denn die Regression zeigt nur an, um welche Mittelwerte die Y-Werte streuen. Die Berechnung der Vertrauensgrenzen (V) für die Mittelwerte erfolgt nach folgender Formel:

$$V_M = Y \pm t \cdot \sqrt{\frac{S \sum_{j=1}^N (y_{ji} - Y_j)^2}{N - 2}} \cdot \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{(x - \bar{x})^2}{S_{xx}}}$$

Die Ergebnisse der Berechnung finden sich in der Tabelle 11, Seite 32.

Man erkennt, daß die Vertrauensgrenzen beider Regressionsgeraden nicht wesentlich voneinander verschieden sind. Die berechneten Vertrauensgrenzen für Mittelwerte geben den Bereich an, in dem man bei vorgegebenem Serumgammaglobulinwert den zugehörigen Liquorgammaglobulinwert erwarten kann.

Tab. 11: Vertrauensgrenzen für Mittelwerte für die Regression Y und für die Regression Y' ($t_{0,05}$).

x	Y	Y'
16	6,79 $\pm$ 0,59	7,92 $\pm$ 0,57
18	7,95 $\pm$ 0,49	8,68 $\pm$ 0,45
20	9,11 $\pm$ 0,41	9,44 $\pm$ 0,35
22	10,27 $\pm$ 0,36	10,19 $\pm$ 0,30
24	11,43 $\pm$ 0,36	10,95 $\pm$ 0,32
26	12,59 $\pm$ 0,41	11,71 $\pm$ 0,41
28	13,74 $\pm$ 0,50	12,47 $\pm$ 0,52

Die Vertrauensgrenzen für Einzelwerte finden sich in der Tabelle 15, Seite 46. Die Berechnung erfolgte nach der Formel

$$V_E = Y \pm t \cdot \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^N S(y_{ji} - Y_j)^2}{N - 2}} \cdot \sqrt{1 + \frac{1}{N} + \frac{(x - \bar{x})^2}{S_{xx}}}$$

Die Vertrauensgrenzen für Einzelwerte haben praktische Bedeutung. Sie sind notwendig bei der Prüfung von Einzeluntersuchungsergebnissen.

In Abbildung 8, Seite 33, ist die Regressionsgerade $Y' = 0,38x + 1,85$ mit den Vertrauensgrenzen für Mittelwerte und den Vertrauensgrenzen für Einzelwerte dargestellt.

Aus den durchgeführten Untersuchungen geht nicht hervor, ob das Verhalten der Paraproteine an der Blut-Liquor-Schranke dem Verhalten der Gammaglobuline gleichzusetzen ist. Diese Frage soll anschließend geklärt werden. Gleichzeitig damit soll auch untersucht werden, ob das Verhalten der übrigen Gammaglobuline untereinander gleich ist.

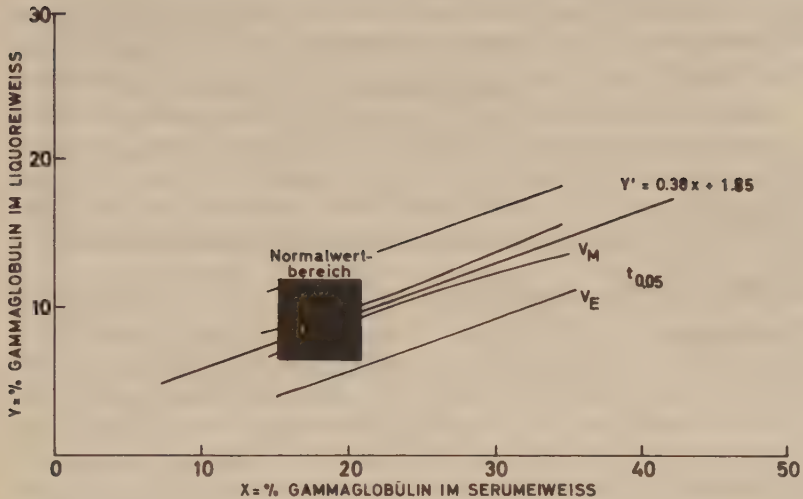


Abb. 8: Die Regression $Y' = 0,38 x + 1,85$ mit den Vertrauensgrenzen für Mittelwerte und Einzelwerte.

D6 Die von uns erhobenen Elektrophoresebefunde teilen wir in 4 Gruppen ein: Befunde bei

- a) Gesunden,
- b) Kranken mit Dysproteinämie infolge Leberschädigung,
- c) übrigen Kranken mit Dysproteinämie,
- d) Kranken mit Paraproteinämie.

Nun soll für jede einzelne Befundgruppe die Regression berechnet werden. Dabei kommen wir zu den in der Tabelle 12 (Seite 34) dargestellten Ergebnissen.

Die erhaltenen Regressionsgeraden finden sich in der Abbildung 9 (Seite 34).

Tab. 12: Berechnung der Regressionskoeffizienten für einzelne Befundgruppen.

Befundgruppe	N	Regressionsgerade	Korrelationskoeffizient
Gesunde	84	Keine Regression angegeben, da r nicht sicher $\neq 0$ (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %).	
Dysproteinämie infolge Leberaffektion	23	$0,717x - 6,272$	$0,828 \neq 0$
Dysproteinämie anderer Genese	42	$0,495x - 1,586$	$0,617 \neq 0$
Plasmozytome	7	$0,811x - 7,223$	$0,963 \neq 0$

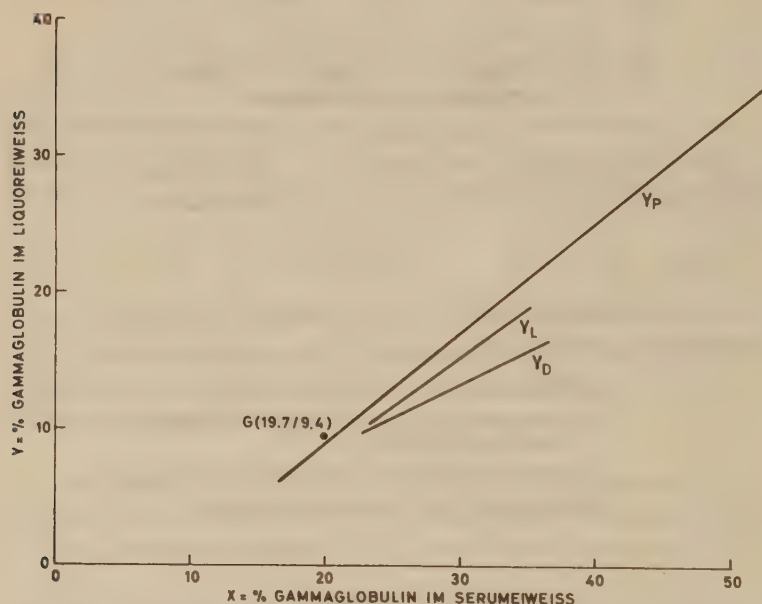


Abb. 9: Die Regressionsgeraden für die einzelnen Befundgruppen, und zwar: Y_L für die 23 Befunde bei Patienten mit Leberschädigung, Y_D für 42 Befunde bei Patienten mit Dysproteinämie anderer Genese, Y_p für 7 Befunde bei Kranken mit Plasmozytom. $G(19,7/9,4)$ bezeichnet den Mittelpunkt von 84 Befunden bei Gesunden. Die Regressionsgeraden sind genau in den Bereichen auf der x-Achse gezeichnet, auf denen die Befunde verteilt sind.

Aus Tabelle 12 ist ersichtlich, daß die Serum- und Liquor-gammaglobulinbefunde bei verschiedenen Kranken stets in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen. Es ist zu prüfen, inwieweit die einzelnen Regressionsgeraden signifikant voneinander verschieden sind oder ob Zufallsschwankungen dazu geführt haben, daß für jede Krankheitsgruppe eine andere Regression gefunden wurde. Aus den Befunden bei Gesunden läßt sich auf statistische Weise nicht zeigen, daß die Befunde im Liquor durch die zugehörigen Serumbefunde determiniert sind.

Der Vergleich der Korrelationskoeffizienten der einzelnen Befundgruppen ist eine Möglichkeit zum Vergleich der einzelnen Regressionsgeraden untereinander (Tabelle 13). Prüfen wir, ob die Unterschiede zwischen den einzelnen Regressionen signifikant sind (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %), so kommen wir zu folgendem Ergebnis: Die Unterschiede zwischen den einzelnen Korrelationskoeffizienten und damit zwischen den Regressionen sind nicht signifikant. Vergleicht man das Verhalten an der Blut-Liquor-Schranke 1. der Gammaglobuline untereinander und 2. der Gammaglobuline mit dem der Gamma-Paraproteine, so findet man mittels der angegebenen Methoden mit hinreichender Sicherheit keine Unterschiede (siehe dazu auch Abbildung 9, Seite 34).

Tab. 13: Vergleich der Korrelationskoeffizienten
(Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %)

Verglichene Regressionen	Freiheitsgrad	Testgröße H	Signifikanzschranken * für χ^2	Signifikante Unterschiede
Y_P, Y_L, Y_D	2	7,429	9,210	keine
Y_D, Y_P	1	5,797	6,635	keine
Y_L, Y_P	1	2,137	6,635	keine
Y_L, Y_D	1	2,838	6,635	keine
* Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage.				

Die Schätzung der in Tabelle 13 angegebenen Testgröße H erfolgte nach dieser Formel:

$$H = \sum_{i=1}^k (n_i - 3) \cdot (z_i - \bar{z})$$

Die Schätzung von $\bar{z}$ erfolgte nach

$$\bar{z} = \frac{\sum_{i=1}^k S(n_i - 3)z_i}{\sum_{i=1}^k S(n_i - 3)}$$

Für z_i ist einzusetzen $z_i = \frac{1}{2} \ln \frac{1 + r_i}{1 - r_i}$

D i s k u s s i o n

E 1 In verschiedenen Veröffentlichungen wird darauf hingewiesen, daß eine Dysproteinämie einen Einfluß auf die Zusammensetzung des Liquoreiweißes habe (2, 3, 8, 9, 19, 38, 39, 41, 43, 44, 45, 47, 49, 50, 53, 54, 55, 60, 61, 62, 67, 73, 75, 79, 80, 88, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 99). Von manchen Autoren wird einschränkend angegeben, daß die Zusammensetzung des Serumeiweißes keinen Einfluß auf die des Liquoreiweißes habe, falls die Blut-Liquor-Schranke intakt ist bzw. keine Zirkulationsstörung besteht (11, 41, 79, 86, 99). Es wird angegeben, daß sich Veränderungen im Serumeiweiß nur in einigen besonders gelagerten Fällen auch dem Liquoreiweiß mitteilen (11, 41, 42, 79). Es besteht also ein ziemlich umfangreiches Schrifttum über die Eiweißverhältnisse in Serum und Liquor. In den meisten Fällen sind nur wenige Liquores ausgewertet worden. Von den verschiedenen Autoren werden zum Teil sich widersprechende Befunde angegeben. Wir haben es uns zur Aufgabe gemacht, eine Betrachtungsweise zu finden, die es ermöglicht, diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse in einem Zusammenhang zu sehen und sozusagen auf "einen Nenner" zu bringen. Unsere eigenen Untersuchungen bestätigen die sich scheinbar widersprechenden Angaben der verschiedenen Untersucher: Beispielsweise fanden wir bei Leberzirrhose in einigen Fällen ganz normale Liquorpherogramme bei pathologischen Serumelektrophoresekurven, in anderen Fällen jedoch pathologisch veränderte Liquorpherogramme (siehe die Abbildungen 10 und 11).

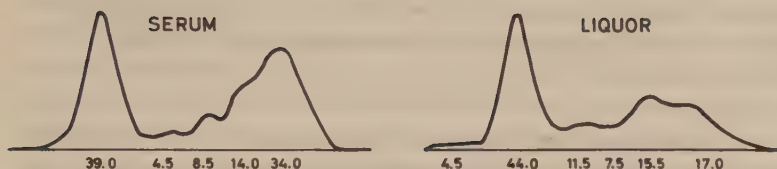


Abb. 10: Serum- und Liquorpherogramm eines Patienten mit Leberzirrhose. Die Gammaglobulinerhöhung zeigt sich nicht nur im Serum-, sondern auch im Liquorpherogramm.

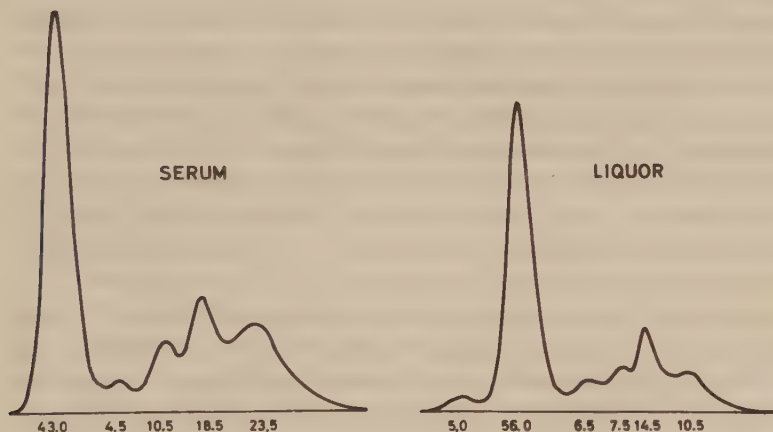


Abb. 11: Serum- und Liquorpherogramm eines Patienten mit Leberzirrhose. Gammaglobulinerhöhung läßt sich nur im Serumpherogramm erkennen.

Diese Erscheinung läßt sich entweder durch qualitative oder quantitative Unterschiede der Serumproteine erklären, denn die Fälle, bei denen eine Störung an der sogenannten "Blut-Liquor-Schranke" bestand (durch Zirkulationsstörungen bedingt) bzw. eine liquoreigene Gammaglobulinbildung zu vermuten war, hatten wir aus unserem Untersuchungsgut ausgeschlossen. Wir entschlossen uns, zuerst die Mengenverhältnisse der Gammaglobuline in Serum- und Liquoreiweiß genau zu untersuchen. Anschließend durchgeführte Untersuchungen sollten klären, ob qualitative Unterschiede zwischen Gammaglobulinen bei verschiedenen Patienten bestehen. Es soll

erläutert werden, warum wir uns für eine derartige quantitative Betrachtungsweise der Untersuchungsbefunde entschlossen haben.

In den früher durchgeführten Untersuchungen wurde lediglich alternativ gefragt, ob bei einer pathologischen Gammaglobulinerhöhung im Serum eine solche auch im Liquor bestand. Wir glauben jedoch, daß beispielsweise die Angabe "keine pathologische Erhöhung des Liquorgammaglobulins" nicht ausreicht, um zu zeigen, daß eine Beeinflussung durch das Serumweiß nicht stattgefunden hat. Es kann doch eine Beeinflussung stattgefunden haben, nur nicht in einem solchen Maße, daß das Liquorgammaglobulin über die Norm erhöht ist. Die Liquorelektrophorese ist noch kein standardisiertes Verfahren, die Normbereiche verschiedener Untersucher weichen erheblich voneinander ab (siehe Tabelle 1, Seite 5). Das Kriterium "über die Norm erhöht" ist also auch schon deswegen unverbindlich. Außerdem ist der Normbereich nicht von allen Untersuchern einheitlich (z.B. als doppelte Standardabweichung) definiert. Die Wahrscheinlichkeit, daß zufällige Fehler die Untersuchungsergebnisse verändern, ist wesentlich geringer, wenn eine größere Anzahl Patienten untersucht wird. WEISE (97) untersuchte 37 Fälle von Dys- und Paraproteinämie und stellte fest, daß sich in 31 Fällen die Erhöhung des Gammaglobulins im Serumweiß auch im Liquoreiweiß zeigt. Jedoch auch dieses Untersuchungsergebnis gibt uns noch keine genügende Einsicht in die an der Blut-Liquor-Schranke bestehenden Verhältnisse.

Die von uns gewählte Betrachtungsweise der Untersuchungsbefunde sollte den physiologischen Gesetzmäßigkeiten, wie sie zwischen selektiv-permeablen Membranen bestehen können, gerecht werden. Wir glaubten, daß - falls überhaupt eine Abhängigkeit der Liquor- von den Serumbefunden besteht - diese proportional sein muß. Eine Änderung der Zusammensetzung des Serumgammaglobulins müßte eine in einem gewissen Verhältnis zu dieser stehende Änderung des Liquorgammaglobulins zur Folge haben. Da die bisher erwähnten

Untersuchungen nur Alternativergebnisse brachten, beabsichtigten wir, zu einer quantitativen Aussage über das Verhalten der Gammaglobuline zu kommen. Wie von FRICK (28) angegeben, besteht ein Gleichgewicht zwischen den Gammaglobulinen in Serum und Liquor bei Gesunden. Es besteht kein Grund anzunehmen, daß die Verhältnisse bei Kranken mit Dysproteinämie grundsätzlich anders sind (siehe Kapitel Diskussion 5).

Unsere Untersuchungen wurden teilweise an Patienten mit Paraproteinämie durchgeführt. Wir setzen also voraus, daß die Paraproteine eines Kranken in Serum und Liquor identisch sind. LOWENTHAL (53) zeigte mit Hilfe der Agarelektrophorese, daß das Paraprotein bei Gammaplasmozytom in Serum und Liquor die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit hat. FRICK (26) erkannte mit Hilfe der Immunophorese, daß das pathologische Protein in Serum und Liquor bei Paraproteinämie identisch ist (auch HEINZLER 38).

E2 Es soll auf die Schwierigkeiten und die Fehlerquellen hingewiesen werden, denen wir bei unserer Arbeitsweise ausgesetzt waren, um zu vermeiden, daß unsere rechnerischen Untersuchungsbefunde exakter erscheinen, als Untersuchungen an biologischem Material sein können. Die Kriterien, nach denen sich die Auswahl des Krankengutes vollzog, sind in Abschnitt C3 (Seite 13) genannt worden. Selbstverständlich wurde in jedem Einzelfall eine genaue Diagnose gestellt. Auf die Schwierigkeiten, die es bereitet, Liquor von Gesunden zu bekommen, sei hingewiesen; die Punktionen wurden in den meisten Fällen zum Ausschluß einer neurologischen Erkrankung bzw. anläßlich Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Bei den an Leberzirrhose Erkrankten wurden Biopsien vorgenommen, um die Laborbefunde histologisch zu sichern. In einzelnen Fällen von Dysproteinämie stand der Untersucher vor der Frage, ob diese durch einen Leberschaden bzw. durch eine außerdem bestehende andere entzündliche Erkrankung verursacht sei; es sollte das unterschiedliche Verhalten der Proteine bei beiden Krankheitsgruppen untersucht werden.

FRICK (28) weist darauf hin, daß sich unter dem Krankheitsbild "Polyneuritis" nicht selten eine Polyneuropathie bei Leberzirrhose verbergen kann. Dies dürften wohl vor allem die Fälle sein, bei denen Liquorgammaglobulinerhöhung und Serumgammaglobulinerhöhung gefunden werden. Hierzu sei auch auf die Untersuchungen von STEGER (85) verwiesen.

Bei der Auswahl der Untersuchungsbefunde standen wir vor der Frage, ob es angängig sei, die Befunde bei Plasmozytom mit in die statistischen Untersuchungen einzubeziehen. Die verschiedenen immunophoretisch trennbaren (32) Typen von Paraproteinen Gamma_A , Gamma_M usw., ihr unterschiedliches Molekulargewicht - zwischen 150000 bis zu 1 Million - (HABERMEHL 31) sowie die Tatsache des inkonstant nachweisbaren Bence-Jones-Eiweißkörpers weisen darauf hin, daß der Begriff "Paraprotein" einen Sammelbegriff für Proteine mit untereinander recht unterschiedlichen Eigenschaften darstellt. Deswegen haben wir die statistischen Untersuchungen zweifach durchgeführt; einmal mit sämtlichen Elektrophoresebefunden, ein zweites Mal unter Weglassen der Befunde bei Paraproteinämie.

Die Nomenklatur der papierelektrophoretisch und der immunophoretisch bestimmten Globuline stimmt durchaus nicht überein (GRABAR 32). Beispielsweise ist bei Befund Nr. 129 immunophoretisch eindeutig ein Gamma-1-a-Plasmozytom diagnostiziert worden. Die Papierelektrophorese hingegen zeigt die Paraproteinzacke im Bereich der Betaglobuline. Wir nahmen diesen Befund in unsere Betrachtungen mit hinein.

Da man naturgemäß bei Kranken mit Plasmozytom meist ziemlich hohe pathologische Eiweißfraktionen im Serum findet, sind die Paraproteinfraktionen auch bei den von uns untersuchten Plasmozytomen im Gegensatz zu den Gammaglobulinbefunden bei Dysproteinämie sehr hoch.

Es ist zu diskutieren, ob sich die Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke mit steigenden Mengen Serumgammaglobulin (bzw. -paraprotein) ändert. FRICK (28) findet bei seinen

Untersuchungen keinen Anhalt dafür und verneint diese Frage. WEISE (94) hingegen nimmt an, daß bei erhöhten Serumgammaglobulinwerten eine Änderung der Verhältnisse an der Blut-Liquor-Schranke stattfindet, und zwar im Sinne der Erhöhung der Durchlässigkeit. Ursache für eine solche Permeabilitätsänderung sei eine "diffuse Schädigung der Kapillarwände".

E3 Es sollen die Ergebnisse einiger anderer Untersucher erörtert werden im Hinblick auf das Problem: Zusammenhang zwischen den Mengen Serum- und Liquorgammaglobulin. KABAT (43) veröffentlichte 1942 eine Arbeit, in der er auf eine gleichsinnige Vermehrung von Serum- und Liquorgammaglobulin in einem Fall von Leberzirrhose hinweist. Die Untersuchungen KABATs sind nicht mit der Elektrophorese gemacht worden. In der schon erwähnten Veröffentlichung von WALLENIUS (91) werden verschiedene Beispiele dafür gebracht, wie Serumproteinveränderungen in der Liquoreiweißzusammensetzung manifest werden, z.B. bei Leberzirrhosen, Myelom und Makroglobulinämie. Von MUMENTHALER und MÄRKI (61) wird hervorgehoben, daß ein "inniger Zusammenhang zwischen Serum- und Liquorproteinen" besteht, gleichzeitig aber auch darauf hingewiesen, daß nicht jede Serumgammaglobulinvermehrung eine solche im Liquor bewirke. Ähnliche Ergebnisse werden auch von LABHART (51) und ANTONINI (2, 3) berichtet. Von K.F. SCHEID (73) wurde bei Kala-Azar im Serum wie im Liquor Gammaglobulinvermehrung gefunden. Daß auch bei Endocarditis lenta eine Gammaglobulinvermehrung in Serum und Liquor gefunden werden kann, wird von MUMENTHALER und MÄRKI (62) sowie SCHINKO (75) beschrieben. KABAT (45) demonstriert an Fällen von Lymphogranuloma venerum Gammaglobulinerhöhung in Serum und Liquor.

Die Verhältnisse bei Paraproteinämien sind vielfach untersucht worden. Es wird berichtet, daß sich die Paraproteinfractionen in Serum und Liquor erkennen lassen (ESSER 19, HOFMANN 41, KARCHER 47, LOWENTHAL 54, MUMENTHALER und MÄRKI 62, SCHINKO 75, SCHMIDT 79, 80, STEGER 86, VYMAZAL 90 und WEISE 95).

Der Nachweis der Paraproteine in Serum und Liquor bei Makroglobulinämie gelang HEINZLER, 38 (siehe auch 26, 53). Die Abbildung 12 zeigt die Pherogramme eines von uns untersuchten Patienten mit Plasmozytom. Die pathologische Paraproteinfraktion ist in Serum-, Liquor- und Urinpherogramm deutlich erkennbar.

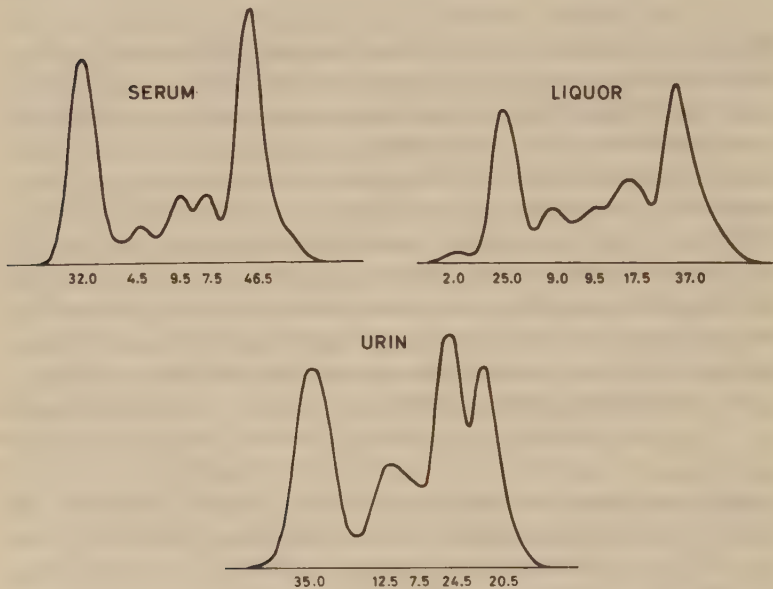


Abb. 12: Serum-, Liquor- und Urinpherogramm eines Patienten mit Gammaglobulinämie. Die Paraproteinfraktion ist in allen drei Pherogrammen gut erkennbar.

MÖSCHLIN (60) demonstriert 5 Fälle von Plasmozytom, in 4 Fällen fand er eine Vermehrung des Paraproteins im Liquor, das man auch im Serum nachweisen konnte. In einem Fall, in dem die Gammaglobulinvermehrung im Liquor nicht festzustellen war, zeigte sich eine starke Vermehrung im Urinpherogramm. Dieser Befund deckt sich in etwa mit dem von uns erhobenen Befund Nr. 5 (siehe Abbildung 13). Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen würden wir ihn folgendermaßen interpretieren: Für die Menge Gammaglobulin im Liquor

ist diejenige im Serum ausschlaggebend. Wenn das Paraprotein nun infolge starker Ausscheidung durch die Niere kaum im Serum vorhanden ist, muß auch die Menge Paraprotein im Liquor zwangsläufig erniedrigt sein.

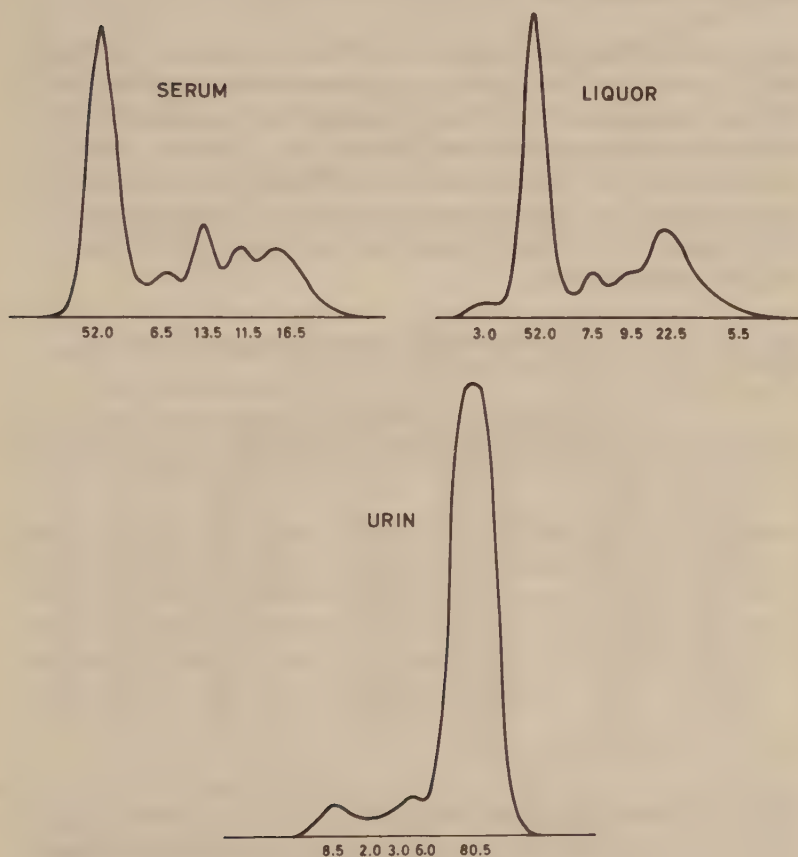


Abb. 13: Serum-, Liquor- und Urinpherogramm eines Patienten mit Gammaplasmozytom. Die pathologische Paraproteinfraktion ist im Urinpherogramm zu erkennen.

Von verschiedenen Autoren wird angegeben, daß sich Serumgammaglobulinerhöhungen nur dann dem Liquor mitteilen, wenn meningennahe Herde (z.B. bei Plasmozytom) bestehen (STEGEER 85, 86; SCHMIDT 79). HOFMANN (41) gibt an, daß er bei Plasmozytomen nur dann eine Veränderung im Liquor fand, wenn Myelomknoten einen totalen bzw. partiellen Block verursacht hatten. CERVOS-NAVARRO und Mitarbeiter (11) bringen ein Beispiel dafür, daß sich bei Gammaplasmozytom eine Vermehrung der Paraproteine nur im Serumbild zeigt, während das Liquorpherogramm gänzlich unverändert ist.

Einen guten Überblick gewähren die Untersuchungen von WEISE (97). Er berichtet von einer weitgehenden Korrelation der Befunde in Serum und Liquor bei seinen Untersuchungen an nicht neurologisch Erkrankten. In 31 von 37 Fällen fand er eine Erhöhung des Serumgammaglobulins konform gehend mit einer Erhöhung der betreffenden Fraktion im Liquor. Von WEISE werden die Befunde angegeben, wir haben sie in der Tabelle 14 aufgeführt.

Tab. 14: 39 elektrophoretische Untersuchungsbefunde von WEISE (97) bei Dys- und Paraproteinämien.

Relativprozent Gammaglobulin im Serumeiweiß; im Liquoreiweiß					
29,47;	10,72	74,68;	25,45	27,43;	13,29
49,71;	16,24	7,74;	7,87	28,32;	10,57
23,88;	12,50	20,19;	11,86	36,80;	28,62
28,31;	13,53	16,81;	10,21	20,94;	11,61
26,74;	12,66	16,27;	11,62	22,70;	13,67
22,80;	12,96	14,83;	9,26	24,19;	17,93
31,92;	13,24	23,91;	13,57	9,17;	4,94
54,04;	19,88	11,40;	6,92	24,20;	9,68
37,96;	17,71	20,07;	11,71	17,10;	6,54
26,66;	12,74	40,80;	20,29	11,19;	8,06
27,19;	10,02	27,64;	13,75	20,38;	10,64
15,29;	7,17	27,71;	17,29	26,24;	12,82
16,40;	10,36	10,84;	6,48	70,12;	45,67

Um den Zusammenhang zwischen Serum- und Liquorgammaglobulinwerten zu demonstrieren, wurden die von WEISE erhobenen Befunde analog unseren eigenen Darstellungen in ein Achsenkreuz eingetragen (Abbildung 14). Dazu ist die von uns für diese Fälle berechnete Regressionsgerade ($Y = 0,41x + 2,63$) eingezeichnet. Der Korrelationskoeffizient für die Befunde von WEISE beträgt 0,84.

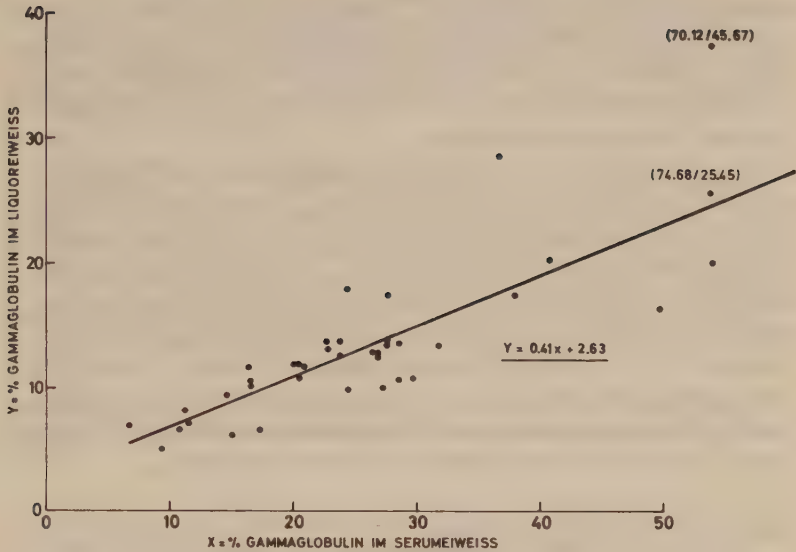


Abb. 14: Untersuchungsbefunde von WEISE (97).
Die Gerade ist die von uns berechnete Regressionsgerade für die 39 Befunde von WEISE: $Y = 0,41x + 2,63$.

Die Mehrzahl der genannten Autoren beobachtet einen Zusammenhang zwischen Serum- und Liquorgammaglobulinbefunden. In dem einen Fall, bei dem die Elektrophoresebefunde der Patienten angegeben worden waren (WEISE, 97), konnte gezeigt werden, daß Serum- und Liquorgammaglobuline in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen.

- E4 Die Kenntnis der zahlenmäßigen Beziehung zwischen den Gammaglobulinen in Serum- und Liquoreiweiß ermöglicht es, eine sichere Bewertung der Liquorelektrophorese vorzunehmen, auch wenn das Gammaglobulin im Serum vermehrt ist. Es ist möglich, abzuschätzen, ob Liquorgammaglobulinerhöhung durch vermehrtes Serumgammaglobulin oder durch pathologische Prozesse im Bereich des ZNS zustande gekommen ist. Wir können also feststellen, wenn zu dem normalerweise aus dem Serum stammenden

Gammaglobulin "liquoreigenes" hinzutritt bzw. wenn bei einer Zirkulationsstörung vermehrt Gammaglobulin in die Liquorräume eindringt. Mit Kenntnis der genauen Beziehung zum Serumpherogramm wird also der Aussagewert der Liquorelektrophorese beträchtlich erhöht.

Die in der Tabelle 11 (Seite 32) angegebenen Vertrauensgrenzen der Mittelwerte geben uns an, in welchem Bereich wir den Liquorgammaglobulinwert zu erwarten haben, wenn der Serumgammaglobulinwert bekannt ist. Die Fragestellung in der Klinik ist jedoch meist folgende: Serum- und Liquorgammaglobulinwert sind bestimmt worden, und es ist zu erklären, ob ein erhöhter Liquorgammaglobulinwert durch die Serumgammaglobulinerhöhung im Serum verursacht sein kann oder nicht. Dazu dienen die Vertrauensgrenzen für Einzelwerte, wie sie in der Tabelle 15 zu finden sind.

Tab. 15: Vertrauensgrenze für Einzelwerte ($t_{0,05}$) für
 $Y = 0,580 - 2,486$

x	Y	x	Y
16	6,79 $\pm$ 4,48	28	13,74 $\pm$ 4,46
18	7,95 $\pm$ 4,46	30	14,90 $\pm$ 4,48
20	9,11 $\pm$ 4,45	32	16,06 $\pm$ 4,48
22	10,27 $\pm$ 4,44	34	17,22 $\pm$ 4,52
24	11,43 $\pm$ 4,44	36,5	18,67 $\pm$ 4,55
26	12,59 $\pm$ 4,45	48,5	25,63 $\pm$ 4,75

Wie gezeigt wurde, ließ sich ein ziemlich konstantes Verhältnis der Gammaglobuline in Serum und Liquor auch für die Befunde anderer Untersucher demonstrieren. Natürlich lassen sich unsere rechnerischen Ergebnisse nur bei genauer Anwendung der auch von uns benutzten Methode (Einengung, Phorese usw.) verwerten. Der Vergleich der Normalwerte verschiedener Autoren (siehe Tabelle 1, Seite 5) zeigt deutlich, daß mit unterschiedlichen Arbeitsweisen auch unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten sind.

Auf die Zweckmäßigkeit der gleichzeitigen Durchführung der Serum- und Liquorelektrophorese wurde schon von mehreren Autoren hingewiesen (MUMENTHALER und MÄRKI 62, KABAT 42, 43; STEGER 85, MATIAR 57, WEISE 94 bis 97, HANZAL 37, FLEMMING 21, KNAPP 48, BAUER 4).

Von SCHINKO (75 - 77) wird angegeben, daß die Liquorgammaglobulinerhöhung bei gewissen Erkrankungen des ZNS in einem bestimmten Verhältnis zum Serumgammaglobulin steht. Er bewertet diesen "Gammaquotienten" bei der Differenzialdiagnose neurologischer Erkrankungen mit erhöhten Liquorgammaglobulinen (z.B. Panenzephalitis oder multiple Sklerose).

Bemerkenswert ist, daß FEUDELL (20) bewußt auf die gleichzeitige Durchführung von Liquor- und Serumphorese verzichtet.

- E5 Die Erkenntnis, daß ein bestimmtes Verhältnis zwischen Serum- und Liquorgammaglobulinen besteht, führt uns zur Frage nach dem Zustandekommen dieser Beziehung. Es ist offensichtlich, daß die Serumgammaglobuline die Größe des Liquorgammaglobulinanteils beeinflussen. Deshalb haben wir bei unseren Darstellungen auf der x-Achse, der unabhängigen Veränderlichen, immer die Serumgammaglobulinwerte aufgetragen. Eine Beeinflussung der Serumproteinzusammensetzung ist auch bei massiven Änderungen der Liquoreiweißzusammensetzung nicht zu erwarten und auch von keinem der genannten Autoren beobachtet worden. Die Änderung der Liquoreiweißzusammensetzung kommt durch Austauschvorgänge an den Grenzmembranen zwischen Blut- und Liquorräumen zustande. Da sich die Liquorflüssigkeit in einem stetigen Strom von cranial nach caudal fortbewegt, ändert sich die Zusammensetzung des Liquors bzw. des Liquoreiweißes im Verlauf dieser Wanderung (SCHMIDT und MATIAR 78). Die Zusammensetzung des Liquoreiweißes wird der Zusammensetzung des Serumeiweißes immer ähnlicher, beispielsweise wird der Anteil der Vorfraktion immer geringer. Auf die Mengenänderungen, die andere Liquor-

proteine im Sinne einer Angleichung an die Verhältnisse im Serum erfahren, wird später näher eingegangen werden. Die Eiweißzusammensetzung des Lumballiquors ist aber von der des Serums noch recht unterschiedlich (siehe Abbildung 1, Seite 4). Das bedeutet: es besteht ein Konzentrationsgefälle vom Serumprotein zum Liquorprotein. Die Geschwindigkeit, mit der Serumeiweißkörper in den Liquorraum übertreten, ist nicht groß genug, als daß es zur Einstellung eines echten Gleichgewichtes zwischen beiden Systemen käme. Im gleichen Maße, wie sich die Eiweißzusammensetzung des Liquors ändert, wird der Liquor wieder resorbiert, neu gebildeter Liquor strömt nach und unterliegt den gleichen Änderungen seiner Eiweißzusammensetzung. Jeder Etage des Rückenmarkskanals entspricht somit eine ganz bestimmte Liquoreiweißzusammensetzung, wenn Geschwindigkeit des Liquorstromes und Geschwindigkeit der Austauschvorgänge zwischen Blut- und Liquorraum konstant sind. Nur durch Annahme dieser Voraussetzungen läßt sich erklären, warum man von verschiedenen gesunden Personen ähnliche Liquorpherogramme erhält.

Eine Störung der Liquorzirkulation beeinflusst die Liquoreiweißzusammensetzung, das wurde eingangs anhand der Abbildungen 3, 4 und 5 (Seite 8 und 14) gezeigt. Wie eine solche Änderung zustandekommt, soll Abbildung 15 demonstrieren. Diese zeigt das Pherogramm des Suboccipital- und des Lumballiquors eines Patienten mit "Liquorstop". Das Pherogramm des Suboccipitalliquors ist unauffällig. Am Pherogramm des Lumballiquors dagegen fällt eine - für die Serumphorese typische - Gammaglobulinzacke auf. Diese Veränderung erscheint verständlich. Da kein oder kaum neuer Liquor von cranial in den Lumbalraum nachströmen kann, erfolgt dort auch kaum eine Resorption. Die Austauschvorgänge zwischen Serum und Liquor können solange stattfinden, bis zwischen Serum- und Liquorbestandteilen kein Konzentrationsgefälle mehr besteht. Das Liquorpherogramm wird serumähnlich.

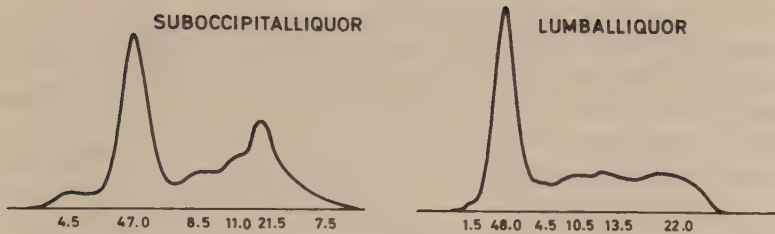


Abb. 15: Liquorpherogramme eines Patienten mit einem Tumor im Bereich des Wirbelkanals. Die Liquorphoresen sind vom Suboccipital- und vom Lumballiquor angefertigt. Im Suboccipitalliquor läßt sich kein pathologischer Befund erheben. Der Lumballiquor zeigt die für "Stopliquor" charakteristische Zusammensetzung.

Übereinstimmende Befunde liegen beispielsweise von STEGER (86) vor. STEGER untersuchte außer "Stopliquor" auch den Inhalt von Hirncysten. Er fand jeweils eine Eiweißzusammensetzung, die der Serumweißzusammensetzung glich. Der Faktor Liquorströmung macht sich auch dadurch bemerkbar, daß man verschiedene Pherogramme erhält, wenn man die Lumbalpunktionen kurz hintereinander durchführt (78). Bei der zweiten Punktion erhält man Liquor, der eigentlich in eine "höhere Etage" des Wirbelkanals gehört. Während ein echtes Gleichgewicht einen Ruhezustand darstellt, ist der von uns beschriebene Vorgang dadurch charakterisiert, daß die Gleichgewichtspartner dem Gleichgewicht zustreben, es jedoch in der Regel nicht erreichen. Das "Fließgleichgewicht" kennzeichnet viele Prozesse in der belebten Welt. Viele "Konstanten" werden nach dem Prinzip des Fließgleichgewichts einreguliert. Blutzucker, Kohlensäurespannung, Sauerstoffsättigung, Wasserstoffionenkonzentration, Hämoglobinnmenge, das sind ein paar Beispiele aus der Vielzahl von Stoffen, bei denen ganz offensichtlich ist, wie durch Aufbau und Abbau ihre Menge bzw. Konzentration geregelt wird. Die Annahme, daß die im Liquor befindlichen Gammaglobuline bzw. Paraproteine auch bei Dys- und Paraproteinämien tatsächlich aus dem Serum stammen, ist berechtigt: Bei den Plasmozytomen finden wir die Paraproteine im Liquor, obwohl

das Paraprotein vom Plasmozytom in den Blutraum abgegeben wird (37, 38, 53). Alle Gammaglobuline beim Gesunden stammen aus dem Serum, wie FRICK (28) bewiesen hat; unter den von FRICK untersuchten Patienten war jedoch auch ein Kranker mit Dysproteinämie (Polyneuropathie bei Leberzirrhose). Die Isotopenmethode zeigte, daß das Liquorgammaglobulin auch dieses Patienten (18,5 Rel.%) ausschließlich aus dem Serum stammte (40,3 Rel.% Gammaglobulin im Serumeiweiß). FRICK (28) weist darauf hin, daß die Polyneuropathie in diesem, wie auch in anderen Fällen, sicher nicht als selbständige Erkrankung des Nervensystems aufzufassen sei, sondern als eine Irritation der Nerven infolge gestörter Leberfunktion.

- E6 Das Verhältnis zwischen Serum- und Liquorgammaglobulin ist für Gammaglobulinanteile am Serumeiweiß von 15,5 Rel.% bis 52,0 Rel.% untersucht worden. Es soll erörtert werden, ob sich dieses Verhältnis ändern könnte, wenn extrem niedrige oder noch höhere Serumgammaglobulinwerte vorliegen. Einem Befund bei Agammaglobulinämie entsprechend (TYPNER 89) verläuft die Regression durch den Ursprung des Koordinatensystems. Abbildung 16 zeigt die Serum- und Liquorpherogramme eines Kindes mit Agammaglobulinämie. Weder in Serum- noch Liquoreiweiß läßt sich Gammaglobulin nachweisen.

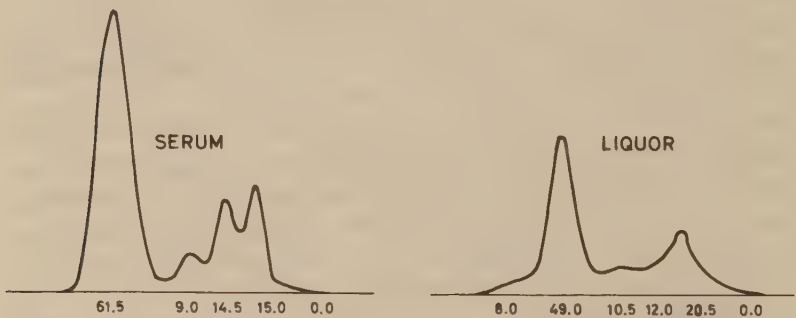


Abb. 16: Serum- und Liquorpherogramm eines Patienten mit Agammaglobulinämie. (Diese Abbildung wurde mir freundlicherweise von Herrn Dr. Tympner, Universitäts-Kinderklinik München, zur Verfügung gestellt.)

Die Abbildung 17 zeigt die Pherogramme eines anderen Patienten mit Agammaglobulinämie. Die Elektrophoresen wurden während einer Substitutionsbehandlung mit Gammaglobulin angefertigt. Deshalb findet man im Serumpherogramm 3,5 % Gammaglobulin. Dagegen läßt sich im Liquor kein Gammaglobulin nachweisen. Möglicherweise reichte der Gammaglobulingehalt im Serum nicht aus, um Gammaglobuline in nachweisbarer Menge in den Liquorraum übertreten zu lassen.

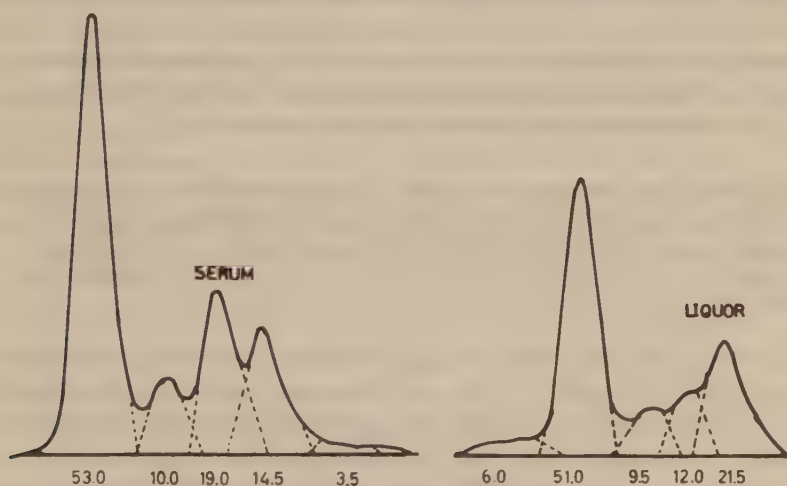


Abb. 17: Serum- und Liquorpherogramm eines Patienten mit Agammaglobulinämie. Im Serumpherogramm läßt sich eine geringe Menge Gammaglobulin nachweisen. Dem Patienten wurde therapeutisch Gammaglobulin verabreicht (Abbildung aus: TYMPNER, K.D.: Agammaglobulinämie und Liquorverhalten, 89).

Diesem Befund entsprechend würde die Regressionsgerade erst flach ansteigen, um dann in den linearen Teil überzugehen. Ein entsprechendes Kurvenbild erhält man, wenn man in einem Koordinatensystem die Glukosurie in Abhängigkeit von der Blutzuckerkonzentration aufzeichnet (siehe auch die Konzentrations-Wirkungskurven pharmakologisch wirksamer Substanzen). Ebenso ist es denkbar, daß die Regression im gesamten definierten Bereich linear verläuft. (Allerdings bedürfte die Regression dann noch einer Korrektur, da auf alle Fälle gilt: für $y = 0$ ist $x \cong 0$.)

Statistische Methoden lassen sich nicht verwenden, um das Verhältnis Serumgammaglobulin bei extrem geringen Serumgammaglobulinmengen zu bestimmen.

Unter den von uns untersuchten Kranken befand sich auch ein Patient mit einem Plasmozytom im Alpha₂-Bereich (siehe Abbildung 19, Seite 55). Die Gammaglobuline im Serum waren auf 12,5 Rel.%, im Liquor auf 6,5 Rel.% erniedrigt. Diesem Einzelbefund kommt natürlich kaum Bedeutung zu. Immerhin ist bemerkenswert, daß der diesem Befund entsprechende Koordinatenpunkt nicht weit von der Regression Y liegen würde.

Es fehlen auch Befunde bei extrem hohen Serumgammaglobulinwerten. Über die Schwierigkeiten der Beurteilung der Plasmozytombefunde wurde ausführlich gesprochen.

Von WEISE (97) werden u.a. zwei Plasmozytomfälle (siehe Abbildung 14, Seite 45) demonstriert (Serumgammaglobulin bei 70 %). Die Liquorgammaglobulinwerte sind für beide Fälle recht unterschiedlich. Die Koordinatenpunkte beider Fälle liegen ziemlich weit oberhalb bzw. unterhalb der Regression, die wir für die Befunde von WEISE berechnet haben.

Aus den grafischen Darstellungen (Abbildung 6, Seite 23 und Abbildung 14, Seite 45) ist zu entnehmen, daß die Regression in den Bereichen sehr hoher Gammaglobulinwerte schwerlich genau festzulegen ist. Über das Verhalten der Regression außerhalb des experimentell untersuchten Bereiches lassen sich nur Vermutungen anstellen.

- E7 Auch die Normalwerte bei der Liquorelektrophorese müssen unter Berücksichtigung der Serumeiweißzusammensetzung ermittelt werden, wie aus den vorangegangenen Betrachtungen hervorgeht. Bei der Ermittlung unserer Liquornormalwerte wurde darauf geachtet, daß die Proteinzusammensetzung im Serum normal war (siehe auch die Hinweise von MUMENTHALER und MÄRKI 61, 62 sowie von WEISE 94, 96 und 97).

Es ist schwierig, Liquor von Gesunden zu bekommen, da Lumbalpunktionen aus medizinischer Indikation nur zum Ausschluß neurologischer Prozesse durchgeführt werden.

Es spiegeln sich nicht nur pathologische Serumgammaglobulin-erhöhungen im Liquorpherogramm wider. Aus der Regression Y' geht hervor, daß eine Schwankung der Serumgammaglobuline von der unteren zur oberen Normgrenze, also um 5,6 %, eine Erhöhung des Liquorgammaglobulins um 2 % verursacht. Diese Schwankung ließ sich bei der statistischen Auswertung der Normalbefunde nicht als signifikant verifizieren. Es wurde festgestellt, daß die Serum- und Liquorbefunde bei den von uns untersuchten 84 Normalpersonen nicht sicher stochastisch voneinander abhängig sind. Das erscheint verständlich, wenn man bedenkt, daß so viele andere Faktoren die elektrophoretischen Ergebnisse beeinflussen, daß der Normbereich des Liquorgammaglobulins 5,4 % umfaßt. Das ist fast das Dreifache der Schwankung, die durch veränderte Serumgammaglobulinzusammensetzung im Normbereich zu erwarten ist. (Siehe auch Tabelle 3, Seite 12 und Abbildung 8, Seite 33.)

Der große Normbereich von 5,4 % (26) für die Liquorgammaglobuline läßt sich zurückführen auf physiologische Schwankungen bei verschiedenen Personen und auf die Fehlerbreite des Untersuchungsverfahrens. Der methodische Fehler bei elektrophoretischer Bestimmung der Gammaglobuline wird mit $\pm 1,2$ % angegeben (GRASSMANN und HANNIG 34). Eine fehlerhafte Bestimmung des Serumgammaglobulins mit $\pm 1,2$ % führt dazu, daß wir den korrespondierenden Liquorgammaglobulinwert um $\pm 0,4$ % zu hoch bzw. zu niedrig erwarten. Dazu kann sich der bei der Liquelektrophorese ergebende Fehler addieren. Die durch das Verfahren bedingte Abweichung der Liquorgammaglobulinbefunde von den theoretisch zu erwartenden beträgt demnach im ungünstigsten Fall $\pm 1,6$ % Gamma-globulin. In der Abbildung 18 (Seite 54) ist die Regression Y' dargestellt. Durch zwei Parallele ist der Bereich abgesteckt, in dem man die Einzelbefunde zu erwarten hat, wenn man die Möglichkeit der durch das Verfahren bedingten Fehlmessungen berücksichtigt.

Da die Fehlerbreite im wesentlichen für mittlere Gamma-globulinanteile berechnet worden ist (34), gilt sie streng nur für einen kleinen Teil der Regression. Es ist zu erwarten, daß mit größer werdenden Serumgamma globulinwerten auch die Fehlerbreite der Methode größer wird. Eine statistische Aussage über die Verteilung der Einzelbefunde ist nur durch die Berechnung der Vertrauensgrenzen möglich (siehe Abbildung 8, Seite 33 bzw. Tabelle 11, Seite 32 und Tabelle 15, Seite 46).

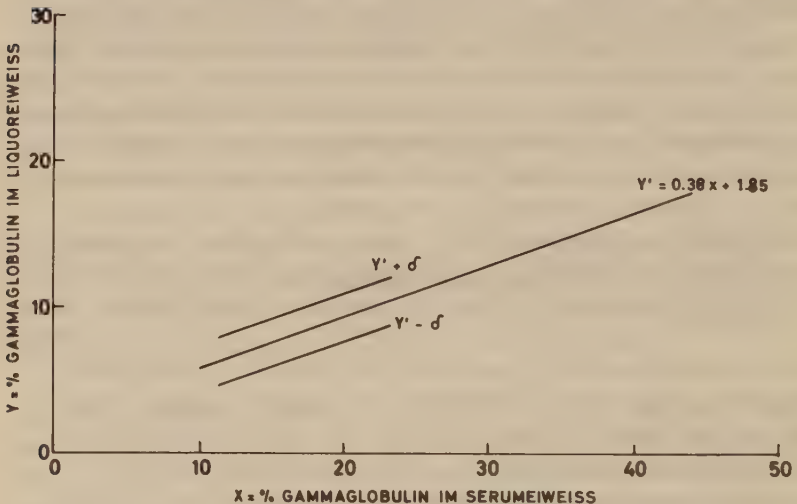


Abb. 18: Die Regression Y' . Zwei Gerade geben an, zwischen welchen Grenzen die Einzelbefunde liegen können, wenn man nur die Fehlerbreite des elektrophoretischen Untersuchungsverfahrens berücksichtigt.

Aus dem oben Besprochenen erkennt man, wie viele Einzelfaktoren bewirken, daß der Zusammenhang zwischen Serum- und Liquorgammaglobulinbefunden so undeutlich erscheint.

- E8 Beim Zusammentragen der Befunde wurden auch einige Patienten mit Alpha₂- und Beta-Plasmozytom untersucht. Wir fanden, daß sich die Paraproteinfraction in den meisten Fällen in Serum und Liquor mehr oder weniger deutlich erkennen ließen (siehe Abbildung 19, Seite 55). Es mußten also auch bei diesen Kranken Paraproteine vom Serum in den Liquor übertreten sein.

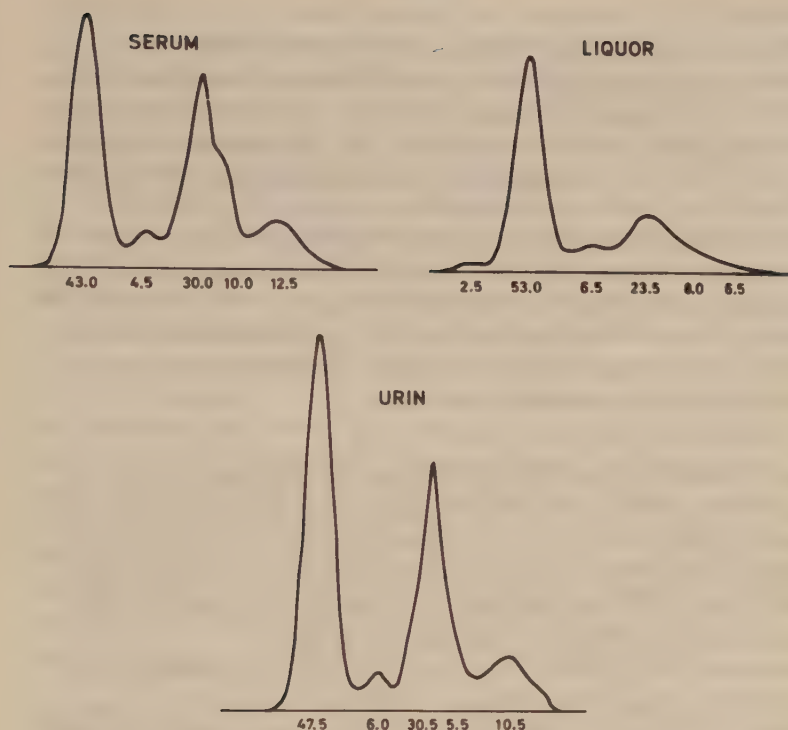


Abb. 19: Serum-, Liquor- und Urinphorogramm eines Patienten mit Plasmozytom mit Wanderungsgeschwindigkeit im Alpha_2 -Bereich.

Von WEISE (97) sowie MUMENTHALER und MÄRKI (62) wird angegeben, daß die Gammaglobuline am ehesten durch die Blut-Liquor-Schranke permeieren. Es wird (62) ein Nephrosefall demonstriert, bei dem man Alpha_2 - und Beta_1 -Vermehrung in Serum und Liquor findet. Von WEISE (97) wird erklärt, daß die größten Gemeinsamkeiten zwischen Serum- und Liquorprotein bei den Gammaglobulinen bestehen. Die anderen Liquorglobuline seien weit weniger durch das Serumweiß beeinflusst. Der Autor zeigt einen Fall, bei dem sich eine Gammaglobulinvermehrung in Serum und Liquor findet, eine gleichzeitige Alpha_2 -Vermehrung jedoch nur im Serum. Auch bei den Betaglobulinen fand er die Gemeinsamkeiten nicht so ins Auge fallend wie beim Gammaglobulin.

ROUPERT (67) beschreibt in seiner Dissertation einen Fall mit Betaglobulinvermehrung in Serum und Liquor. Eigene Ergebnisse sowie die Erfahrung anderer Untersucher (siehe dazu auch 83) sprechen dafür, daß sich Alpha- und Betaglobuline sowie Paraproteine bei Vermehrung im Serum-eiweiß auch im Liquoreiweiß in erhöhter Menge finden lassen. Es scheint jedoch so, als würden sich Alpha- oder Betaglobulinerhöhungen nicht in dem Maße dem Liquorprotein mitteilen, wie es für die Gammaglobuline demonstriert werden konnte. Eine genaue Bestimmung der vom Serum in den Liquor übertretenden Betaglobuline ist deshalb schwierig, weil schon normalerweise in den Liquorräumen eine Betaglobulinbildung erfolgt (29, 82).

- E9 Die Permeation der Gammaglobuline ist untersucht und beschrieben worden. Im letzten Abschnitt wurde gezeigt, daß auch andere Globuline bei vermehrtem Auftreten im Serum in die Liquorräume eindringen. Nun soll die Veränderung des Liquors im Verlauf seiner Strömung von cranial nach caudal zusammenfassend betrachtet werden. SJÖQVIST (84) gibt die pro Tag gebildete Liquormenge mit 520 ml an. Nach HINSBERG und GEINITZ (40) wird pro Tag etwa $1/2$ l Liquor gebildet. Die Gesamtmenge Liquor beträgt 100 - 180 cm³. Um die Bildungsorte und Resorptionsstätten des Liquors zu untersuchen, wurden vielfach Untersuchungen vorgenommen (4, 12, 13, 69, 70).

Aus dem Jahre 1872 stammt eine Arbeit von QUINCKE (65). Zeitweise erörterte man die Möglichkeit einer lumbalen Liquorproduktion (14, 15, vergl. jedoch dazu 7).

Als Orte der Liquorproduktion sieht man heute die Plexus chorioidei an. Auch Hirnhäute und Ventrikelependym werden als Bildungsstätten in Betracht gezogen (SCHALTENBRAND 71). Die Resorption des Liquors wird im wesentlichen dem Venensystem zugeschrieben (71). Als Folge von Sekretion und Resorption kommt eine Liquorströmung zustande. Es ist jedoch nicht klar, welche Zeit der Liquor benötigt, um von seinem Bildungsort bis in den Lumbalraum zu gelangen; abgesehen

davon, daß es in den Ventrikeln strömungslose Areale zu geben scheint (LÜTHY 56), erfolgt die Liquorresorption nicht erst am Ende des Rückenmarkskanals, sondern im Verlaufe der Wanderung, so daß sich die Liquorströmung von cranial nach caudal stetig verlangsamt.

Im Verlauf der Wanderung ändern sich Liquoreiweißmenge und -zusammensetzung. Nach WEIGELDT u.a. (93 bzw. 40) beträgt der recht schwierig zu bestimmende Eiweißgehalt des Liquors:

ventrikulär	12,5 - 16,6 mg%
zisternal	14,3 - 20,0 mg% und
lumbal	16,6 - 33,3 mg%.

Die Erhöhung des Proteingehaltes könnte durch die Resorption der Liquorflüssigkeit zustandekommen. Wahrscheinlich führt aber auch das Eindringen bestimmter Proteine in den Liquorraum zu einer Erhöhung des Eiweißgehaltes insgesamt. CERVOS-NAVARRO (11) erklärt, daß besonders die kleindispersen Albumine aus dem Serum in den Liquor einwandern. FRICK (27 und 28) stellt fest, daß die Albumine noch schneller als die Gammaglobuline in den Liquorraum übertreten.

Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang einige Ergebnisse der Elektrophorese der Hirnproteine (5): Der Anteil der Gammaglobuline und der Albumine am Gesamtprotein des Gehirns ist wesentlich geringer als im Blut bzw. Liquor. Auch dieses Untersuchungsergebnis spricht dafür, daß die genannten Proteine erst sekundär in den Liquor übertreten.

Der absolute Gammaglobulingehalt des Liquors in den einzelnen Abschnitten des Liquorraumes läßt sich berechnen. Außerdem kennen wir die Übertrittsrate des Gammaglobulins vom Serum in den Liquor:

0,45 (0,27 - 0,73) mg Gammaglobulin/Stunde (FRICK 28). Aus diesen Größen läßt sich auf die Zeit schließen, welche von der Sekretion des Liquors vergeht, bis er in der entsprechenden Etage des Liquorraumes bei der Punktion entnommen wird. Die erforderlichen Angaben finden sich in der Tabelle 16 auf Seite 58. Ausgehend von der errechneten Zeit, die der Liquor braucht, um in den Lumbalsack zu gelangen, kann man die täglich sezernierte Liquormenge schätzen.

Anschließend wird dieser Wert mit dem tatsächlichen, anderweitig ermittelten Wert (40) verglichen.

Tab. 16: Angaben über den Gesamteiweißgehalt (nach HINSBERG und GEINITZ 40) und den Gammaglobulingehalt (nach SAYK 68 und STEGER 86) des Liquors in verschiedenen Etagen des Liquorraumes. Dazu ist die Zeit angegeben, die der Liquor zur Zirkulation benötigt, wenn man voraussetzt, daß pro Stunde 0,45 mg% Gammaglobulin vom Serum in den Liquor übertreten (FRICK 28).

	mg% Gesamteiweiß	Rel.% Gglb.	mg% Gglb.	Zirkulationszeit des Liquors (Std)
ventrikulär	14,5	9,2	1,3	3 (2 - 5)
zisternal	18,5	9,6	1,8	4 (2,5 - 7)
lumbal	25	9,4	2,4	5 (3 - 9)

Die Zeitdauer von der Sekretion des Liquors bis zum Herabwandern an die lumbale Entnahmestelle beträgt nach dieser Berechnung ungefähr 5 Stunden. Das bedeutet: Pro Tag müßte das Gesamtvolumen Liquor vier- bis fünfmal sekretiert und resorbiert werden. Das entspräche 400 bis 900 ml Liquor. Tatsächlich wird - wie oben angegeben - etwa 1/2 l gebildet (40). Die Vorstellung von der Funktion der Blut-Liquor-Schranke wird durch die experimentell erhobenen Befunde untermauert. Die Angaben über Liquorsekretion und Gammaglobulinübertrittsrate entsprechen der Größe der im Liquor gefundenen Gammaglobulinmengen.

In unseren eigenen Untersuchungen hatten wir festgestellt, daß die Liquorgammaglobulinkonzentration mit steigender Serumgammaglobulinmenge wächst. Das würde bedeuten, daß die Übertrittsrate für Gammaglobuline gleichfalls erhöht ist, wenn die Liquorkonzentration dieses Eiweißkörpers im Serum größer ist. Das ist einleuchtend, jedoch noch nicht experimentell zu belegen.

Vergleicht man die Präalbuminmengen im Ventrikelliquor (13 - 20 Rel.% bei 14,5 mg% Gesamteiweiß) mit den Präalbuminmengen im Lumballiquor (< 7 Rel.% bei 25 mg% Gesamtprotein), so findet man, daß die Gesamtkonzentration

an Präalbumin von 2 - 3 mg% auf weniger als 1,8 mg% absinkt (Angaben nach STEGER 86, 87 bzw. WEIGELDT 93). Man kann daraus den Schluß ziehen, daß das Präalbumin vom Liquor- in den Serumraum übertritt bzw. daß es resorbiert oder abgebaut wird. In geringer Konzentration kann man Präalbumin mit bestimmten Methoden im Serum nachweisen (ALY 1), immunophoretisch kann man es ebenfalls als sogenanntes "Rho"-Protein darstellen (32).

Die folgende Tabelle 17 enthält Angaben über die Eiweißzusammensetzung des Liquors in den cranialen Abschnitten des Liquorsystems.

Tab. 17: Eiweißzusammensetzung des Ventrikelliquors (nach STEGER 86) und des Zisternenliquors (nach SAYK 68).

	Ventrikel- Liquor	Zisternen- Liquor
Vorfraktion	13 - 20	6,2 $\pm$ 1,9
Albumine	37,5	50,6 $\pm$ 3,8
Alpha ₁		5,3 $\pm$ 0,5
Alpha ₂		7,5 $\pm$ 1,4
Beta		12,5 $\pm$ 2,8
Tau		6,4 $\pm$ 1,7
Gamma	9,2	9,65 $\pm$ 2,45

Man erkennt, daß noch viele Einzelheiten an einem umfassenden Bild von der Physiologie des Liquoreiweißkörpers fehlen. Die Betrachtungen über das Verhalten der Gammaglobuline an der Blut-Liquor-Schranke sollten zu diesem Thema ein Beitrag sein.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Einleitend werden die Besonderheiten des Liquorpherogramms besprochen. In diesem Zusammenhang seien die wichtigsten Untersuchungen erwähnt, in denen die Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten der Liquor- und der Serumeiweißzusammensetzung herausgestellt sind und auf die Herkunft der einzelnen Proteine hingewiesen wird. Anschließend erfolgen Hinweise auf die möglichen Veränderungen des Liquoreiweißbildes in Zusammenhang mit pathologischen Prozessen. Es werden die Ursachen genannt, die eine Änderung der normalen Liquoreiweißzusammensetzung herbeiführen können. Abgesehen von der Möglichkeit einer artefiziellen Blutbeimischung bei der Liquorentnahme (Mischpherogramme) kommen in Frage:

1. liquoreigene Globulinproduktion,
2. Störung der normalen Liquorzirkulation und
3. Dys- oder Paraproteinämie.

Die von uns angestellten Untersuchungen sollten klären, ob bzw. welchen Einfluß Dys- oder Paraproteinämien auf die Zusammensetzung des Liquoreiweißes haben; insbesondere sollte untersucht werden, ob eine Erhöhung oder Verminderung der Gammaglobulinfraktion im Serum eine adäquate Veränderung im Liquor herbeiführt. Dazu wurden von über 150 Patienten die Serum- und Liquorphoresen angefertigt und die Befunde statistisch ausgewertet. Dabei war darauf zu achten, daß bei den untersuchten Personen kein Verdacht auf eine "liquoreigene Gammaglobulinbildung" oder eine Liquorzirkulationsstörung bestand.

Die von uns angewendeten Arbeitsmethoden wurden ausführlich beschrieben, um reproduzierbare Ergebnisse zu bekommen.

Die statistische Auswertung der von uns erhobenen Elektrophoresebefunde ließ uns zu folgenden Ergebnissen kommen:

1. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit besteht ein Zusammenhang zwischen der Größe der Gammaglobulinwerte in Serum- und Liquoreiweiß: Die Gammaglobulinmenge im Liquor ist angenähert proportional der Gammaglobulinmenge im Serum. Diese Abhängigkeit läßt sich durch eine mathematische Gleichung, $Y = 0,58x - 2,49$, ausdrücken bzw. durch eine Regressionsgerade in einem Achsenkreuz veranschaulichen. Die folgende Tabelle 18 zeigt, welche Serum- und Liquorgammaglobulinwerte miteinander korrespondieren.

Tab. 18: Korrespondierende Serum- und Liquorgammaglobulinwerte (auch für Paraproteine mit Wanderungsgeschwindigkeit im Gammabereich) einschließlich Vertrauensgrenzen für Mittelwerte ($t_{0,05}$).

x	Y
16	6,79 $\pm$ 0,59
18	7,95 $\pm$ 0,49
20	9,11 $\pm$ 0,41
22	10,27 $\pm$ 0,36
24	11,43 $\pm$ 0,36
26	12,59 $\pm$ 0,41
28	13,75 $\pm$ 0,50
30	14,90 $\pm$ 0,60
32	16,06 $\pm$ 0,72
34	17,22 $\pm$ 0,84
36,5	18,67 $\pm$ 1,0

2. Vergleicht man das Verhältnis Serum- zu Liquorgammaglobulin bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten, so ergeben sich geringe Unterschiede. Das Verhältnis Serum- zu Liquorgammaglobulin ist bei Patienten mit Dysproteinämie infolge Leberaffektion etwas anders als bei Patienten mit Dysproteinämie anderer Genese. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant, sie können durch Zufallsstreuung bedingt sein.

3. Das Verhältnis Serum- zu Liquorgammaglobulin ist bei Patienten mit Paraproteinämie nicht signifikant verschieden von dem bei Kranken mit Dysproteinämie. Der bestehende Unterschied kann durch Zufallsschwankungen bedingt sein.

Die Kenntnis des Zusammenhangs zwischen Serum- und Liquorgammaglobulin erhöht den Aussagewert der zu diagnostischen Zwecken angefertigten Liquorphorese. Es ist jedoch notwendig, zu jeder Liquorelektrophorese auch die Serumphorese anzufertigen. In den Fällen, bei denen sich erhöhtes Serumgammaglobulin nachweisen läßt, sollte dann die Berechnung des Verhältnisses Serum- zu Liquorgammaglobulin erfolgen. Ist dieses Verhältnis normal, so kann man die Liquorgammaglobulinerhöhung als durch die Dysproteinämie verursacht ansehen. Ein auffällig verändertes Verhältnis läßt Rückschlüsse auf Veränderungen am ZNS (Entzündung) bzw. am Liquorsystem (Zirkulationsstörung) zu.

Die von uns erhobenen Befunde werden mit den Beobachtungen anderer Untersucher verglichen. Die Brauchbarkeit der statistisch gewonnenen Ergebnisse wird besprochen.

Die physiologischen Vorgänge an den Grenzschichten zwischen Serum- und Liquorraum werden beschrieben. Man kann feststellen, daß die Gammaglobulinkonzentration im Liquor durch zwei gegenläufige Prozesse im Sinne eines Fließgleichgewichtes reguliert wird:

1. Einstrom von Gammaglobulin in den Liquorraum und
2. Resorption bzw. Abbau des gammaglobulinhaltigen Liquors und Bildung neuen Liquors, der noch kein Gammaglobulin enthält.

Es besteht eine von cranial nach caudal gerichtete Liquorströmung. Jeder Abschnitt des Liquorraumes ist dadurch gekennzeichnet, daß sich der in ihm befindliche Liquor eine ganz bestimmte Zeit in Kontakt mit den Grenzflächen zum Serum befunden hat. Daraus resultiert in jeder "Etage" des Liquorraumes eine bestimmte Gammaglobulinkonzentration.

Eine Störung der Liquorströmung führt zur Vermehrung des Gammaglobulingehaltes im stagnierenden Liquor. Den theoretischen Erwartungen entspricht der Befund bei "Liquorstop": Die relative und die absolute Gammaglobulinmenge sind im "Stopliquor" vermehrt.

Das Verhalten der Gammaglobuline wird mit dem Verhalten anderer Eiweißkörper an der Blut-Liquor-Schranke verglichen. Albumine und Gammaglobuline scheinen die Blut-Liquor-Schranke am ehesten zu durchdringen. Die absolute Konzentration des Liquors an Präalbumin nimmt von cranial nach caudal ab. Das Präalbumin scheint vom Liquorraum in das Serum überzutreten.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALY, F.W.:
Über das Vorkommen einer elektrophoretisch
- ähnlich wie das Liquorpräalbumin -
wandernden Fraktion im Serum
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1955, 284 - 287.
2. ANTONINI, F.M. e PIVA, G.:
La Sett.Med. 40, 455 - 460 (1952).
3. ANTONINI, F.M.:
Rec. Progr. Med. 14, 258 - 282 (1953).
4. BAUER, H.:
Die Cerebrospinalflüssigkeit. Neuere Methoden
und Forschungsergebnisse als Grundlage der
Deutung von Liquorbefunden.
Internist 2, 85 - 94 (1961).
5. BAUER, H.:
Möglichkeiten und Grenzen der Elektrophorese
von Hirnproteinen.
Kongreß: Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Schweizerische Neurologische Gesellschaft und
Vereinigung Deutscher Neuropathologen und
Neuroanatomien.
Zürich, 15. - 17.9.60.
6. BAUER, H.:
Über die Bedeutung der Papier-Elektrophorese
des Liquors für die klin. Forschung
D.Z. Nervenheilk. 170, 381 - 401, 1953.

7. BECKER, Hermann:
Erwiderung zur Arbeit von E. L. und S. (sh. 14 und 15). Erlauben Versuche mit Radionatrium die Annahme einer Liquorbildung im Lumbalraum?
Klin. Wschr. 1951, 706 - 707.
8. BLOOMER, H.A., PAPADOPOULUS, N.M. and McLANGE, J.E.:
Cerebrospinal fluid-gamma globulin concentration in myxedema.
J.clin.Endocrin. Metabol. 20, 869 - 875 (1960).
9. BROMSKY, D., SHRIFTER, H., DE LA HUERGA, J., DUBLIN, A. and WALDENSTEIN, S.S.:
Cerebrospinal fluid proteins in myxedema with special reference to electrophoretic partition.
J.clin.Endocrin. 18, 470 - 476 (1958).
10. BÜCHER, T., MATZELT, D. und PETTE, D.:
Papierrelektrophorese von Liquor cerebrospinalis.
Klin. Wschr. 30, 325 - 330 (1952).
11. CERVOS-NAVARRO, J. und MATIAR, H.:
Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese der Liquorproteine.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 179, 614 - 638 (1959).
12. DANDY, W.E.:
Experimentell hydrocephalus
Ann. Surg. 70, 129 (1919).
13. EICHHORN, O.:
Untersuchungen über Störung und Resorption des spinalen Liquors.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 174, 31 - 41 (1955).
14. EICHLER, O., LINDER, F. und SCHMEISSER, K.:
Schlußwort, Versuche mit Radionatrium erlauben die Annahme einer Liquorbildung im Lumbalraum.
Klin. Wschr. 1951, 707 - 708.

15. EICHLER, O., LINDER, F. und SCHMEISSER, K.:
Über die Bildung von Liquor im Lumbalraum,
nachgewiesen durch Radionatrium.
Klin. Wschr. 1951, 9.
16. ESSER, H.:
Die elektrophoretische Untersuchung der Liquor-
eiweißkörper und ihre klinische Bedeutung.
Münch. med. Wschr. 94, 2314 - 2318 (1952).
17. ESSER, H.:
Die Liquoreiweißkörper des Menschen.
Zbl.ges.Neurol.Psychiat. 122, 16 - 17 (1953).
18. ESSER, H.:
Elektrophoretische Liquoreiweißuntersuchungen
bei organischen Erkrankungen des Zentral-
nervensystems.
Zbl.ges.Neurol.Psychiat. 123, 191 (1953).
19. ESSER, H. und HEINZLER, F.:
Ergebnisse elektrophoretischer Trennungen der
Eiweißkörper bei einem Plasmozytom im Blut,
Harn und Liquor.
Med.Klin. 47, 535 - 536 (1952).
20. FEUDEL, P. und KNAPP, A.:
Die Papierelektrophorese des Liquor cere-
brospinalis als diagnostisches Hilfsmittel
in der Neurologie.
Dtsch.Arch.klin.Med. 205, 18 - 39 (1958).
21. FLEMMING, H.:
Elektrophoretische Untersuchungen der Liquor-
proteine, Methodik, Auswertung, Kritik.
Med.Diss., Göttingen, 1958.

22. FRICK, E.:

Ergebnisse und klinische Bedeutung der modernen
Liquorforschung;
Ärztlicher Verein München, Psych.-Neurol.Des.
Münchn.med.Wschr. 98, 909 (1956).

23. FRICK, E.:

Immunophoretische Untersuchungen am Liquor
cerebrospinalis.
Klin.Wschr. 37, 645 - 651 (1959).

24. FRICK, E.:

Immunologische Untersuchungen zur Identifizie-
rung einzelner Liquoreiweißkörper.
Klin. Wschr. 38, 1135 - 1139 (1960).

25. FRICK, E.:

Immunoelktrophoretische Untersuchungen zur
Spezifität der Liquoreiweißkörper.
Klin. Wschr. 40, 152 - 153 (1962).

26. FRICK, E. und SCHEID-SEIDEL, L.:

Immunologische Untersuchungen an Liquor-
eiweißkörpern.
Z.ges.exp.Med. 129, 221 - 246 (1957).

27. FRICK, E. und SCHEID-SEIDEL, L.:

Untersuchungen mit J¹³¹-markiertem Albumin
über Austauschvorgänge zwischen Plasma und
Liquor cerebrospinalis.
Klin.Wschr. 36, 66 - 69 (1958).

28. FRICK, E. und SCHEID-SEIDEL, L.:

Untersuchungen mit J¹³¹-markiertem Gamma-
globulin zur Frage der Abstammung der
Liquoreiweißkörper.
Klin.Wschr. 36, 857 - 863 (1958).

29. FRICK, E. und SCHEID-SEIDEL, L.:
Untersuchungen mit J^{131} -markiertem Beta-
globulin zur Frage der Abstammung der
Liquoreiweißkörper.
Klin.Wschr. 38, 1240 - 1243 (1960).
30. GAVRILESCO, K., COURCON, J., HILLION, P., URIEL, J.,
LEWIN, J. et GRABAR, P.:
Etude du liquide céphalo-rachidien humain normal
par la methode immuno-électrophorétique.
Bull.Soc.Chim.biol. 37, 803 - 807 (1955).
31. GERMER, W.D., HABERMEHL, K.-O. und HABERLAND, G.:
Paraproteinämie mit Überwiegen der Serum-
Gamma-Globulinfraktion.
Med. Klinik 821 - 828 (1962).
32. GRABAR, F. und BURTIN, P.:
Immunoэлектроphoretische Analyse.
Eslevier Publishing Company. Amsterdam,
London, New York 1964.
33. GRASSMANN, W., HANNIG, K. und KNEDEL, A.:
Über ein Verfahren zur elektropheretischen
Bestimmung der Serumproteine auf Filterpapier.
Dtsch.med.Wschr. 76, 333 - 336 (1951).
34. GRASSMANN, W. und HANNIG, K.:
Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der
Serumproteine durch Papierelektrophorese.
Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 290, 1 - 27 (1952).
35. HABECK, D.:
Vergleichende papierelektrophoretische Unter-
suchungen von Blut- und Liquorproteinen als
Beitrag zur Frage der Eiweißkörper in der
Cerebrospinalflüssigkeit.
Med.Diss., Münster 1956.

36. HABECK, D.:
Die Papierelektrophorese der Eiweißkörper
des Liquor cerebrospinalis.
Psychiat.Neuro., Basel 139, 185 - 204 (1960).
37. HANZAL, F. and VYMAZAL, J.:
The significance of electrophoretic investigation
in inflammatory disease of the nervous system.
Acta psychiat.scand. 33, 283 - 295 (1958).
38. HEINZLER, F. und JACOB, W.:
Beitrag zur Kenntnis des Eiweißbildes bei der
Makroglobulinämie in Serum, Urin und Liquor
cerebrospinalis.
Dtsch.Arch.klin.Med. 205, 396 - 410 (1958).
39. HEREMANS, J.:
Die Immunelektrophorese und ihre klinische
Bedeutung.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 20, 169 - 257 (1963).
40. HINSBERG, K. und GEINITZ, W.:
Liquor cerebrospinalis S. 300 - 341 in Hoppe-
Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiologisch-
chemischen Analyse V.
Für Ärzte, Biologen und Chemiker 10. Auflage.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag
1953.
41. HOFMANN, A.:
Veränderungen der Liquoreiweißfraktion bei
verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern.
Med.Diss., Würzburg 1956.
42. KABAT, E.A., FREEDMANN, D.A., MURRAY, J.P. and
KNAUB, V.:
A study of the crystalline albumin, gamma
globulin and total protein in the cerebrospinal
fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in
other diseases.
Amer.J.med.Sci. 219, 55 - 64 (1950).

43. KABAT, E.A., MOORE, D.H. and LANDOW, H.:
An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to the serum proteins.
J.clin.Invest. 21, 571 - 577 (1942).
44. KABAT, E.A., LANDOW, H. and MOORE, D.H.:
Electrophoretic patterns of concentrated cerebrospinal fluid.
Proc.Soc.exp.Biol., N.Y. 49, 260 - 263 (1942).
45. KABAT, E.A., MOORE, H. and LANDOW, H.:
Electrophoretic study of concentrated cerebrospinal fluid.
Arch.of New Urologie and Psychiatrie 49,
481 - 483 (1943).
46. KAFKA, V.:
Zur Frage der Herkunft der Liquoreiweißkörper.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 168, 77 - 83 (1952).
47. KARCHER, D., LOWENTHAL, A. et VAN SANDE, M.:
L'origine des proteines du liquide céphalo-rachidien.
Clin.chim.Acta 2, 76 - 83 (1958).
48. KNAPP, A.:
Klinik der Neurologie;
in DITTMERS Papierelektrophorese.
Grundlagen - Methodik - Klinik.
Fischer, Jena 1961, S. 238 - 310.
49. KUTT, H., GINSBURG, S.M., HURWITZ, L.J. and McDOWELL, F.:
Cerebrospinal fluid in patients with diabetes mellitus.
Amer.Neurol.Assoc., Boston 1960, p. 61 - 62.

50. KUTT, H., HURWITZ, L.J., GINSBURG, S.M. and McDOWELL, F.:
Cerebrospinal fluid in diabetes mellitus.
Arch.Neurol. 4, 31 - 36 (1961).
51. LABHART, H., SCHWEIZER, W. und STAUB, H.:
Microelektrophoretische Untersuchungen von normalem und pathologischem Liquor cerebrospinalis.
Confin.neurol. 11, 325 - 339 (1951).
52. LINDER, A.:
Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. Vierte Auflage.
Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1964.
53. LOWENTHAL, A.:
Agar gel electrophoresis in neurology.
Elsevier, Amsterdam 1964.
54. LOWENTHAL, A., KARCHER, D. and VAN SANDE, M.:
Electrophoretic studies of central nervous system proteins.
Exp.Neurol. 1, 233 - 247 (1959).
55. LOWENTHAL, A., VAN SANDE, M. et KARCHER, D.:
Enzymo-électrophorèse du liquide céphalo-rachidien.
J.Physiol., Paris 52, 157 (1960).
56. LÜTHY, F.:
Liquor cerebrospinalis S. 1048 - 1084, V/1
im Handbuch der inneren Medizin, vierte Auflage.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
57. MATIAR, H. und SCHMIDT, G.:
Die Veränderungen der Liquorproteine bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen.

58. MICHON, P., LARCHAN, A. et STREIFF, F.:
Neuropathies Dysglobulinémiques.
Rev.Neur. 100, 27 (1959).
59. MIES, H.J.:
Einengung von Liquor cerebrospinalis als
Vorbereitung zur Papierelektrophorese.
Ein einfaches und schonendes Verfahren.
Klin.Wschr. 31, 159 - 161 (1953).
60. MOESCHLIN, S.:
Veränderungen des Liquor cerebrospinalis
beim plasmozytären Myelom.
Schweiz.med.Wschr. 24, 1043 (1943).
61. MUMENTHALER, M. und MÄRKI, H. sen.:
Über die Methodik und die Bedeutung der
Liquorelektrophorese.
Helv.med.Acta 23, 539 - 544 (1956).
62. MUMENTHALER, M. und MÄRKI, H. sen.:
Über die Liquorelektrophorese.
Methodik und klinische Anwendung.
Klin.Wschr. 35, 1 - 7 (1957).
63. NIETHARDT, P.:
Die Liquorelektrophorese in der Neurologie.
Med.Diss., München 1965.
64. OLDERSHAUSEN, H.F. von, ALY, F.W. und GRIES, G.:
Über die Veränderungen der Liquor- und Serum-
proteine bei der tuberkulösen Meningitis.
Klin.Wschr. 31, 649 - 654 (1953).
65. PEZOLD, F.A.:
Kritische Bemerkungen zur Anwendung der Papier-
elektrophorese in der ärztlichen Diagnostik.
Ärzt.Wschr. 13, 129 - 133 (1958).

66. QUINCKE, H.:
Zur Physiologie der Cerebrospinalflüssigkeit.
Arch.Anat. und Physiol. 1872, 153.
67. ROUPERT, G.:
L'électrophorèse des protéins du liquide
céphalo-rachidien.
Med.Diss., Strasbourg 1956.
68. SAYK, J.:
Liquordiagnostik 1960.
(Angaben aus: D. Müller-Hegermann: Neurologie
und Psychiatrie, Verlag Volk und Gesundheit,
Berlin 1960).
69. SCHALTENBRAND, G. und PUTNAM, T.:
Untersuchungen zum Kreislauf des Liquor
cerebrospinalis mit Hilfe intravenöser
Fluoresceineinspritzungen.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 96, 123 - 132 (1927).
70. SCHALTENBRAND, G. und WÖRDEHOFF, P.:
Ein einfaches Verfahren zur Bestimmung der
Liquorproduktion und Resorption in der Klinik.
Nervenarzt 18, 458 - 463 (1947)
71. SCHALTENBRAND, G. und WOLFF, H.:
Die Produktion und Zirkulation des Liquors und
ihre Störungen im Handbuch der Neurochirurgie.
Berlin, Heidelberg, Göttingen: Springer-Verlag
(1959).
72. SCHEID, K.F. und SCHEID, L.:
Studien zur pathologischen Physiologie des
Liquor cerebrospinalis.
I. Mitteilung. Elektrische Trennung der
Eiweißkörper im Liquor cerebrospinalis.
Arch.Psychiat.Nervenkr. 117, 219 (1944).

73. SCHEID, K.F. und SCHEID, L.:
Studien zur pathologischen Physiologie des
Liquor cerebrospinalis.
IV. Mitteilung. Die Normomastixreaktion und
die modifizierte Mastixreaktion, ihre kolloid-
chemischen Grundlagen und ihre pathophysiolo-
gische Bedeutung für die Klinik.
Arch.Psychiat.Nervenkr. 118/179, 316 - 336 (1948).
74. SCHEIFFAHRTH, F., GÖTZ, H., BERG, G. und
HOPFENSPEGER, H.:
Immunoelektrophoretische Studien an normalem
und pathologischem Liquor.
Klin.Wschr. 36, 678 - 681 (1958).
75. SCHINKO, H. und TSCHABITSCHER, H.:
Der Gamma-Quotient als Ausdruck der Relation
Liquor- zu Serumgammaglobulinen.
Wien.Klin.Wschr. 69, 705 - 713 (1957).
76. SCHINKO, H. und TSCHABITSCHER, H.:
Das Gamma-Globulin bei der Multiplen Sklerose.
Wien.Klin.Wschr. 70, 325 - 334 (1958).
77. SCHINKO, H. und TSCHABITSCHER, H.:
Der Gamma-Quotient als differentialdiagnosti-
sches Kriterium zwischen Multipler Sklerose
und degenerativen Erkrankungen des Nervensystems
unter besonderer Berücksichtigung der Krank-
heitsdauer.
Wien.Klin.Wschr. 71, 417 - 422 (1959).
78. SCHMIDT, C. und MATIAR, H.:
Das quantitative Verhältnis der Serum- und
Liquorproteine.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 174, 443 - 459 (1956).

79. SCHMIDT, R.M.:

Die quantitative Liquorpapiererelektrophorese.
Experimenteller und klinischer Beitrag zur
Liquordiagnostik neurologisch-psychiatrischer
Krankheitsbilder.

Med.Habilitationsschrift, Halle 1959.

80. SCHMIDT, R.M.:

Auswertung der Liquorelektrophorese in der
neurologisch-psychiatrischen Klinik.

Dtsch.Gesundh.Wesen 15, 1877 - 1884 (1960).

81. SCHMIDT, R.M.:

Liquorsyndrome bei entzündlichen Erkrankungen
des Zentralnervensystems unter Berücksichtigung
der Elektrophorese.

Klin.Wschr. 39, 106 - 108 (1961).

82. SCHMIDT, R.M.:

Liquorveränderungen bei hirnatrophischen
Prozessen unter besonderer Berücksichtigung
der Elektrophorese.

Münch.med.Wschr. 104, 1713 - 1716 (1962).

83. SCHÖNENBERG, H.:

Der Liquor cerebrospinalis im Kindesalter.
Stuttgart, Georg Thieme 1960.

84. SJÖQVIST, O.:

Beobachtungen über die Liquorsekretion beim
Menschen.

Zbl.Neurochir. 2, 8 - 17 (1937).

85. STEGER, J.:

Blut- und Liquorveränderungen bei der Poly-
neuritis (mit vorläufigen elektrophoretischen
Ergebnissen).

Dtsch.Z.Nervenheilk. 170, 106 - 121 (1953).

86. STEGER, J.:
Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 171, 1 - 19 (1953).
87. STEGER, J.:
Elektrophoretische Untersuchungen von
eweißarmen Flüssigkeiten.
Münch.Med.Wschr. 26, 747 - 750 (1954).
88. TVETEN, L.:
Cerebrospinal fluid proteins in obstructive
lesions of the central nervous system.
Acta neurol.Scand. 41, 80 - 91 (1965).
89. TYMPNER, K.D.:
Agammaglobulinämie und Liquorverhalten.
Münch.Med.Wschr. 7, 362 - 364 (1966).
90. VYMAZAL, J.:
Paper electrophoresis of cerebrospinal fluid
proteins.
Casop.Lék.ces. 95, 745 - 751 (1956).
91. WALLENIUS, G.:
Electrophoretic patterns of cerebrospinal
fluid and serum compared in normal and
pathological conditions.
Acta Soc.Med.Ups. 57, 138 - 146 (1952).
92. WALLNER:
Normalwerte und Methodenfehler bei der
Papierelektrophorese.
Med. Mon.-Schr. 1955, 520 - 524.
93. WEIGELDT, W.:
Studien zur Physiologie und Pathologie
des Liquor cerebrospinalis.
Jena, Gustav Fischer, 1923.

94. WEISE, H.-J.:
Methodische und klinische Studien zur
Elektrophorese der Liquorproteine.
Med.Habilschrift, Dresden 1957.
95. WEISE, H.-J.:
Zur Methodik und klinischen Bewertung
der Liquoreiweißelektrophorese.
Z.ges. inn.Med. 14, 167 - 174 (1959).
96. WEISE, H.-J.:
Vergleichende papierelektrophoretische
Analysen der Liquor- und Serumeiweiß-
fraktionen bei Dys- und Paraproteinämie
und deren Auswirkung auf die Liquor-
diagnostik.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 66, 889 - 891 (1960).
97. WEISE, H.-J.:
Das Liquoreiweißbild bei Dys- und Para-
proteinämie.
Klin.Wschr. 38, 1040 - 1046 (1960).
98. WUHRMANN, F.:
Über das Coma paraproteinämicum.
Schweiz.med.Wschr. 1956, Seite 623.
99. WUHRMANN, F. und MÄRKI, H.H.:
Dysproteinämien und Paraproteinämien.
Grundlagen, Klinik und Therapie.
Schwabe, Basel 1963.

Herrn Dr. Mittelbach danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise. Ebenfalls bin ich Frau Dr. Kollmansberger für ihre nützlichen Anregungen zu Dank verpflichtet. Herr Dr. Dirrnagel war so freundlich, mich in Fragen der Statistik zu beraten.

Herrn Lehmann, Mathematiker am Leibniz-Rechenzentrum, danke ich für wichtige Hinweise und Ratschläge zu den durchgeführten Berechnungen.

Die rechnerischen Ergebnisse sind am Leibniz-Rechenzentrum elektronisch nachgeprüft worden.

Frau T. Jägy danke ich für technische Assistenz.

L e b e n s l a u f

Am 18.3.1942 wurde ich in Calbe/Saale (Sachsen-Anhalt) als Sohn des Bäckermeisters Karlheinz Krätzschar geboren. In Calbe besuchte ich die Grundschule und die Oberschule. Am 28.5.1960 bestand ich die Reifeprüfung. Im August 1960 kam ich mit meinen Eltern in die Bundesrepublik. Noch im gleichen Jahr bekam ich die Möglichkeit, in München an einem "Vorstudienkurs für Studenten und Abiturienten aus Mitteldeutschland" teilzunehmen. Der Kurs endete mit einer Prüfung, welche ich am 19.7. 1961 bestand. Damit war mein Reifezeugnis von 1960 anerkannt.

Das Medizinstudium begann ich im Winterhalbjahr 1960/61. Während der ganzen Studienzeit wohnte ich in München bei meinen Eltern. Nach fünf Semestern unterzog ich mich der ärztlichen Vorprüfung. Nach weiteren sechs Semestern habe ich mich zur medizinischen Staatsprüfung angemeldet. Das Staatsexamen habe ich am 22.6.1967 bestanden.

